N° 10

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LE BACILLE

DE LA TUBERCULOSE

SA CULTURE, — SON INOCULATION
SON DEGRÉ DE RÉSISTANCE A QUELQUES AGENTS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier
Le 2 mars 1885

PAR

ÉDOUARD PILATTE

Né à Nice (Alpes-Maritimes)

INTERNE A L'ASILE PUBLIC DES ALIÉNÉS DE MONTPELLIER (Concours 1882)
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX (Concours 1881)
LAURÉAT DE LA FACULTÉ (Concours 1880)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

« Étant donnée une maladie contagieuse, rechercher l'agent modificateur qui peut rendre le milieu organique impropre à la culture. »

BOULEY.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI
HAMELIN FRÈRES

1885

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. BENOIT ✲ ✲..... Doyen
GRASSET..... } Assesseurs
LANNEGRACE..... }

PROFESSEURS :

Pathologie externe.....	MM. BOYER ✲.
Accouchements.....	DUMAS ✲.
Clinique médicale.....	DUPRE ✲ C. ✲.
Anatomie.....	BENOIT ✲ ✲.
Clinique médicale.....	COMBAL ✲ ✲.
Clinique des maladies mentales et nerveuses..	CAVALIER ✲.
Physique médicale.....	MOITESSIER ✲.
Anatomie pathologique et histologie....	ESTOR.
Médecine légale et toxicologie.....	JAUMES.
Clinique chirurgicale.....	DUBRUEIL ✲.
Chimie médicale et pharmacie.....	ENGEL.
Hygiène.....	BERTIN-SANS.
Pathologie interne.....	CASTAN.
Thérapeutique et matière médicale.....	GRASSET.
Botanique et histoire naturelle médicale.	PLANCHON ✲✲.
Physiologie.....	LANNEGRACE.
Clinique chirurgicale.....	N.
Opérations et appareils.....	N.

MARTINS (O.✲), COURTY (✲), Professeurs honor.

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUES ANNEXES :

Clinique des maladies des enfants.....	MM. BATLLE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	GAYRAUD.
Clinique des maladies des vieillards.....	HAMELIN.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. JACQUEMET	MM. CHALOT	MM. DUMAS fils
GRYNFELTT	BIMAR	BLAISE
DE GIRARD	MOSSE	BAUMEL
SERRE	REGIMBEAU ✲	VILLE
CARRIEU	TEDENAT	GRANEL
MAIRET		

M. F.-J. BLAISE, *secrétaire*.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. GRASSET, *président ;*
ESTOR, professeur ;
JACQUEMET, agrégé ;
MAIRET, agrégé.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE

ÉDOUARD PILATTE.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553210_0095

INTRODUCTION

Depuis que la découverte de Koch a éclairé d'un jour nouveau la pathogénie de la tuberculose, les recherches tendant à confirmer ou à infirmer l'existence du bacille et sa présence constante dans les produits tuberculeux se sont multipliées de toute part ; chacun a voulu contrôler par lui-même les premiers faits signalés par le professeur de Berlin. De la multiplicité des recherches sont nés des procédés d'examen plus précis et plus expéditifs, qui ont eux-mêmes fait naître des légions de chercheurs ; et une année ne s'était pas écoulée, depuis la découverte de Koch, que déjà les journaux médicaux du monde entier apportaient à cet auteur la confirmation de ses premières assertions. L'existence constante du bacille dans les produits tuberculeux, et rien que là, devenait un fait acquis à la science. En juin 1883, Fergusson présentait à la Société médicale de l'État de Massachusetts, un travail statistique, duquel il résultait que, sur un ensemble de 2,509 cas de phthisie, on avait trouvé des bacilles 2,417 fois. Ceux qui, comme Williams, avaient soutenu que ce qu'on appelait bacille n'était autre chose qu'une concrétion ou qu'une forme cristalline, ceux-

là revenaient de leur erreur, et l'accord se faisait sur ce point important.

Restait un second ordre de recherches auxquelles s'était livré Koch. Après avoir déterminé et différencié le microbe tuberculeux, cet auteur avait isolé, cultivé, inoculé le microbe, et produit constamment par ces inoculations une tuberculose générale ou localisée; les granulations des animaux ainsi infectés, placées dans des milieux de culture, donnaient de nouveau naissance à des bacilles, et des sixièmes et septièmes générations de ces bacilles, cultivées pendant près de six mois et inoculées, reproduisaient les lésions caractéristiques de la tuberculose (1).

Ces expériences, dont l'importance n'a échappé à personne, sont remarquables par le soin avec lequel elles ont été conduites, par leur multiplicité et aussi par leur concordance. Elles ont cependant donné lieu à des critiques beaucoup plus vives que la première série de recherches de Koch ne l'a fait. C'est d'abord Arnold Spina (2) qui dénie aux bacilles de Koch tout caractère spécifique, et voit dans la matière tuberculeuse seule l'agent de la transmission. Si l'inoculation d'un milieu de culture produit la tuberculose chez les animaux, cela tient, dit-il, à ce que la matière tuberculeuse elle-même qui a servi à l'ensemencement a servi aussi à l'inoculation ; le bacille des

(1) Ces expériences sont relatées *in extenso* dans la *Berliner Klinische Wochenschrift* du 10 avril 1882, pag. 221 et suiv. R. Koch, *die Ætiologie der Tuberkulose.*

(2) *Studien uber Tuberkulose.* Vienne, 1883.

tuberculeux ne serait pas le seul, d'après cet auteur, qui présentât les réactions caractéristiques signalées par Koch vis-à-vis des couleurs d'aniline. Ces objections, victorieusement réfutées par Koch (1), sont aujourd'hui tombées dans l'oubli, peut-être à tort; car il doit, sans aucun doute, se présenter des cas où l'on croit inoculer le milieu de culture, alors que l'on ne fait que transporter d'un point à un autre la matière qui a servi à l'ensemencement. Pour se mettre à l'abri du reproche adressé par Spina à la méthode de Koch, les expérimentateurs devraient avoir soin, d'abord, de n'introduire dans les tubes que des quantités infiniment petites de matière soupçonnée ou reconnue tuberculeuse; et en second lieu, de recueillir les produits destinés à l'inoculation ou à l'ensemencement d'une nouvelle culture aussi loin que possible du point où le premier germe a été déposé, c'est-à-dire sur les confins de la colonie bacillaire.

Arnold Spina est le seul qui ait nié catégoriquement la valeur intrinsèque des expériences de Koch. Quelle que soit la compétence de l'auteur viennois, il est difficile de soutenir avec lui qu'il n'y a *rien* de vrai dans les expériences instituées à Berlin. Admises et accueillies avec enthousiasme par le public médical en France, les vues de Koch ont été cependant critiquées, et sa théorie a été modifiée et largement amplifiée par les chercheurs français. Malassez et Vignal (2) soutiennent

(1) *Deutsche med. Wochenschrift,* 1883, n° 10.

(2) Malassez et Vignal, *la Tuberculose zooglœique,* in *Archives de physiologie,* 15 nov. 1883.

à l'heure actuelle que, si le bacille est un agent de la contagion, fait incontestable, il n'en est pas l'*unique* agent ; l'inoculation de tubercules crus, de tissus appartenant à des tuberculeux, mais ne contenant aucun bacille, produit une tuberculose aussi nettement caractérisée que l'inoculation du bacille lui-même ; mais ces tissus exempts de bacille contiennent des organismes vivants, de forme sphérique et de très-petites dimensions, des *zoogloées*, qui paraissent jouer le rôle d'agents du contage. Le bacille et la zoogloée sont-ils deux parasites différents, ou représentent-ils deux formes différentes d'un même micro-organisme ? C'est une question sur laquelle Malassez et Vignal ne se sont pas encore prononcés, bien que les résultats de leurs expériences les portent à admettre la dernière de ces hypothèses.

Comme on le voit, les conclusions de Koch ne sont admises que sur la confiance qu'inspire la compétence de l'expérimentateur ; les seules critiques qui s'élèvent sont, les unes, violentes et acerbes ; les autres, infirmant la théorie, n'apportent aucune confirmation des faits établis. A quoi tient ce défaut de contrôle ? Il serait oiseux de le rechercher. Les faits de culture et d'inoculation nous ont paru dignes d'être réédités, et nous avons tenté de le faire ; le succès ayant couronné ces efforts, nous avons essayé de pousser la question dans une voie nouvelle.

M. le professeur Debove, dans une remarquable leçon faite à l'hôpital de la Pitié, s'exprime en ces termes :

« Il est facile de faire des cultures du bacille et de recon-

naître que, dans telle ou telle condition donnée, cette culture est arrêtée. Seulement, si l'on essaye d'appliquer à l'homme les résultats expérimentaux ainsi obtenus, on s'expose à toutes sortes de mésaventures.

» Les substances qui, introduites dans le milieu de culture, arrêtent le développement des bacilles, sont nombreuses : l'acide phénique, le sublimé et beaucoup d'autres, sont dans ce cas. Frœntzel a essayé de les administrer par différents moyens à ses malades : il les a données en inhalations, en potions, en injections (1), mais les résultats obtenus ont été nuls. »

J'ai fait des recherches, que je crois complètes, dans les publications antérieures du professeur Debove ; j'ai consulté l'auteur allemand dont il cite le nom : ni ces expérimentateurs ni aucun autre ne m'ont ouvert des vues nouvelles sur la résistance du bacille aux agents de la désinfection. Quelques données vagues, quelques affirmations hasardées sur la valeur de certaines substances, introduites le plus souvent dans la thérapeutique avant d'avoir été contrôlées par la pathologie expérimentale, voilà tout ce qui a été fait : de là la brièveté forcée de notre partie historique. Il m'a donc semblé utile d'étudier, au moins pour les grands antiseptiques, l'action toxique de ces agents à l'endroit du germe. Quelle dose de phénol, de sublimé, d'iodure mercurique, etc., faut-il pour empêcher l'apparition de la prolifération dans un milieu de culture ensemencé ?

Cette question résolue, une autre s'imposait : quelle est la

(1) Debove, Clinique de l'hôp. de la Pitié. *Semaine méd.*, 16 août 1883.

dose nécessaire des mêmes agents pour détruire la virulence d'un liquide, d'une culture?

Ainsi donc trois ordres de recherches constituent le fonds de ce travail : 1° recherches sur la culture du bacille ; 2° recherches sur les moyens d'empêcher le développement du bacille ; 3° recherches sur les moyens de détruire la virulence d'un milieu où le bacille est en pleine prolifération,— chaque groupe de recherches étant accompagné, en manière de démonstration, d'inoculations multiples.

Loin de moi la pensée d'affirmer que de ces expériences, fussent-elles même parfaitement inattaquables, beaucoup plus nombreuses et précises, on puisse déduire des indications nouvelles dans le traitement de la tuberculose, ou même l'emploi d'agents nouveaux pour remplir les indications existantes. Pour pouvoir entrer dans cette voie, il faudrait d'abord que tous les antiseptiques eussent été passés en revue ; en second lieu, il faudrait pour nombre d'entre eux que leurs actions physiologiques fussent élucidées, ainsi que les questions touchant aux doses et au mode d'administration ; il serait nécessaire enfin, et ceci est le point capital, que l'action pathogénique du bacille fût mise hors de doute. au moins pour certaines formes de phthisie.

A tous ces *desiderata* de la science l'expérimentation seule peut donner satisfaction. Je me promets de contribuer dans l'avenir, selon la faible mesure de mes moyens, à la solution du problème. En attendant, je livre à l'indulgence de mes Juges et à l'appréciation du public médical le résultat de mes

recherches et le fruit des réflexions qu'elles m'ont inspirées.

Pour l'exposé synthétique, ce travail a été divisé en deux grandes parties :

Une première partie comprend l'historique de la question, c'est-à-dire :

(*a*) Le résumé des expériences de Koch ;

(*b*) Les tentatives faites pour détruire le bacille dans les cultures ;

(*c*) Les applications à la thérapeutique.

La seconde partie comprend l'exposé des recherches qui me sont personnelles :

I. Culture du bacille et inoculations ; technique, manuel opératoire et résultats.

II. Moyens employés pour empêcher le bacille de se développer, comprenant un agent physique, la température, et neuf agents chimiques.

Dans le chapitre III sont étudiés les moyens employés pour détruire le bacille dans une culture en pleine activité.

Le chapitre IV contient une revue synthétique des agents employés pour empêcher le développement du bacille et pour détruire la virulence des cultures. Les résultats obtenus avec chaque agent, résultats qui sont disséminés dans les expériences, sont réunis et groupés de manière à ce qu'on puisse apprécier les effets des divers modificateurs employés.

La valeur toxique des agents à l'endroit du bacille de la tuberculose est discutée dans le dernier chapitre, auquel font

suite les pièces justificatives, comprenant trente-deux groupes d'expériences, et les conclusions.

Bien que très-incomplètes et ne portant que sur un petit nombre d'antiseptiques, ces recherches n'en représentent pas moins la mise en expérience de 187 tubes à culture et de 103 animaux, dont 91 souris blanches et 12 lapins.

Quelque simple que soit l'installation de mes expériences, je n'aurais pu y songer si j'avais été livré à mes propres ressources ; mais le laboratoire de la Clinique des maladies mentales et nerveuses m'a fourni nécessaire et accessoires. Je saisis avec empressement l'occasion d'en exprimer ma profonde reconnaissance à M. le professeur Cavalier, dont le haut enseignement clinique éclairera toute ma carrière médicale.

M. le professeur agrégé Mairet ne m'en voudra pas de lui dire ici que son élève et collaborateur de plusieurs années éprouve, en se séparant de lui, le double regret de perdre, avec le maître, l'ami.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LE BACILLE

DE LA TUBERCULOSE

HISTORIQUE

EXPÉRIENCES DE KOCH
TENTATIVES POUR DÉTRUIRE LE BACILLE
APPLICATIONS A LA THÉRAPEUTIQUE

En avril 1882, Koch faisait à la Société de physiologie de Berlin sa première communication relative au bacille, qu'il affirme être spécifique de la tuberculose. Dans le cours du même mois, les journaux (1) publiaient l'exposé complet de ses expé-

(1) *Berl. Klinische Wochenschrift*, Die Ætiologie der Tuberkulose. 10 avril 1882, p. 221 et suiv.

Mittheilungen aus dem K. K. Gesundheitsamte, Berlin, 1882, vol. II.

riences, et dans la seconde moitié de cette année, les Comptes rendus du Bureau de santé de Berlin relataient avec quelques développements nouveaux les travaux de cet auteur.

Après avoir exposé son procédé de coloration (emploi du bleu de méthylène en solution dans l'eau d'aniline et de la vésurine), procédé auquel il a substitué, depuis, la méthode d'Ehrlich (coloration par la fuchsine et décoloration par l'acide nitrique), Koch expose ses procédés de culture et ses expériences.

Le milieu choisi est le sérum de sang de bœuf stérilisé et solidifié, contenu dans des tubes bouchés avec du coton stérilisé. (Voir page 25.) Ce sérum ne doit pas se liquéfier pendant l'expérimentation. L'ensemencement est effectué au moyen de granulations prises sur un organe tuberculeux, avant le début de la fonte du parenchyme. Les tubes placés à l'étuve sont maintenus à une température de 37° à 38°. Au dixième jour, les bactéries sont parfaitement reconnaissables à l'œil nu : « elles ont l'aspect de points très-fins, d'écailles sèches, puis dessinent des lignes déliées en forme de minces fuseaux contournés. » Le développement se continue jusqu'à la troisième ou à la quatrième semaine ; vers cette époque, il devient stationnaire. La caractéristique de cette culture est la lenteur du développement du bacille. « Toute culture qui présente pendant les huit premiers jours une altération quelconque est manquée. »

Viennent ensuite, après de longs détails techniques, les groupes d'expériences démontrant la spécificité du bacille, au nombre de XIII.

Expérience I. — Quatre cobayes sont inoculés dans le péritoine avec la cinquième génération de bacilles cultivés pendant 54 jours ; deux témoins. Première mort au trente-deuxième jour ; les autres sujets sont tués au trente-cinquième jour. Tu-

berculose de la rate, du foie et du poumon, chez les animaux inoculés. Les deux témoins sont sains.

Expérience II.— Six cobayes sont inoculés dans le péritoine avec des granulations prises sur un singe et cultivées pendant quatre-vingt-quinze jours. Deux témoins. Mêmes résultats que pour l'expérience I.

Expérience III.— Un nombre indéterminé (1) de souris, rats, singes, grenouilles, pigeons, sont inoculés (cavité péritonéale) avec une culture de cent treize jours. Tous sont rendus tuberculeux.

Expérience IV. —Six cobayes un hérisson, deux rats sont inoculés avec la cinquième génération d'une culture de 113 jours. Deux témoins. Tous ces animaux, sauf les témoins, deviennent tuberculeux.

Expérience V. — Trois lapins sont inoculés (chambre antérieure de l'œil) avec une culture de 89 jours ; sacrifiés après 25 jours, ils présentent des lésions tuberculeuses avancées.

Expérience VI. — Trois lapins. L'un reçoit dans la chambre intérieure de l'œil une injection de sérum pur; les deux autres, une culture de 90 jours. Tués au 28e jour, le premier est reconnu sain, les deux autres tuberculeux.

Expérience VII. — Même expérience sur quatre lapins. Pour le second on ne fait que tremper l'aiguille, sans aspirer, dans le liquide virulent. Tués au 28e jour, le premier est reconnu sain; le second présente un engorgement ganglionnaire considérable; les deux autres sont tuberculeux.

Expérience VIII. — Même expérience sur six lapins. Aux deux premiers on injecte, dans la chambre intérieure, du sé-

(1) « *Eine grosse Anzahl;* un grand nombre. »

rum sain ; aux quatre autres, du liquide virulent. Tués ou 28e jour, les deux premiers sont reconnus sains, les quatre derniers tuberculeux.

Expérience IX. — Douze cobayes. Les dix premiers reçoivent, dans la cavité péritonéale, une injection du liquide cultivé pendant 142 jours ; le 11e, du sérum pur ; le 12e, témoin. Morts les 10e, 13e, 16e, 17e et 18e jours ; survivants tués au 25e jour. Les dix premiers présentent une péritonite tuberculeuse, les deux derniers sont sains.

Expérience X.— Souris blanches (en nombre indéterminé), nourries avec des détritus tuberculeux, reçoivent dans le péritoine une injection de culture de 142 jours de date et meurent tuberculeuses. (Expérience non probante.)

Expérience XI. — Douze lapins. On injecte dans la veine de l'oreille : aux nos 1 et 2, du sérum sain ; aux nos 3, 4, 5 et 6, un liquide de culture de 178 jours ; aux nos 7, 8 et 9, un liquide de 103 jours ; aux nos 10, 11 et 12, un liquide de 121 jours. Les deux premiers restent sains. Morts : au 18e jour, du n° 7 ; au 19e jour, des nos 4 et 5 ; au 21e jour, du n° 11 ; au 25e jour, du n° 8 ; au 26e jour, du n° 3 ; au 27e jour, du n° 6. Les survivants et les témoins sont sacrifiés au 38e jour ; tous, sauf ces derniers, présentent des lésions tuberculeuses avancées, des poumons, de la rate et du péritoine.

Expérience XII. — Deux chats. Injection dans le péritoine d'une culture de 162 jours. Tués au 28e jour : péritonite tuberculeuse.

Expérience XIII. — Chienne âgée. Injection dans le péritoine d'un liquide de culture de 94 jours. Succombe au 38e jour à une tuberculose péritonéale.

Enfin Koch établit que la dessiccation des crachats ne dé-

truit pas leur virulence; après quatre et huit semaines de dessiccation, les produits de l'expectoration ont conservé toutes leurs propriétés virulentes.

Tel est l'exposé très-sommaire des expériences de Koch. Elles laissent hors de doute ce fait, que le bacille, partout où il se développe, transplanté d'un tube dans un autre ou d'un organisme dans un autre, emporte avec lui les caractères essentiels de la matière virulente. Résulte-t-il de ce fait que le bacille soit la cause de l'infection tuberculeuse, et sa cause unique ? L'auteur allemand l'affirme, mais on ne saurait encore avoir à ce sujet une opinion absolument arrêtée.

Mais, comme la tendance actuelle des esprits scientifiques les porte à admettre volontiers les théories pathogéniques microbiennes, on s'empresse de passer de la spéculation à la pratique et de traiter les tuberculeux par les parasiticides.

Il est cependant incontestable que la tuberculose ne présente pas tous les caractères des maladies virulentes. Un des caractères essentiels des maladies de ce groupe est qu'une atteinte préalable confère, en règle générale, une immunité relative ou absolue. En est-il ainsi pour la tuberculose ? Les expériences Parrot et Martin (1), celles plus récentes et plus complètes de Falk (2), tranchent la question en ce qui concerne les animaux. Ce dernier auteur, en particulier, a essayé de produire une tuberculose locale sur des lapins ; il y a réussi dans un certain nombre de cas, et il a réuni ainsi un nombre considérable d'animaux qui *avaient été* tuberculeux. Ayant ensuite inoculé ces animaux dans un point où le virus fut facilement absorbé (péritoine, œil), il produisit chez tous ces animaux une tuberculose généralisée et rapidement mortelle.

(1) Recherches expérimentales ayant pour but de transformer le tubercule vrai en corps étranger. *Revue de méd.* 1882, p. 205.

(2) Beitrag zur Impf-Tuberkulose. *Berl. Klin. Wochenschrift,* 10 déc. 1883.

Ces faits d'expérience ne viennent pas précisément confirmer les vues de ceux qui prétendent qu'une tuberculose peu grave, réalisée dans la première ou la seconde jeunesse et ayant évolué vers la guérison, confère une immunité. « Lorsqu'un individu a déjà subi une première atteinte, il se trouve préservé », dit M. Germain Sée (1) ; bien qu'il soit difficile d'affirmer que cet auteur ait la tuberculose en vue, lorsqu'il s'exprime ainsi, la logique de ses déductions le conduit à cette conclusion. Celui qui écrit dans sa définition : « La phthisie est bacillaire ; il n'en est pas d'autre ; c'est, au résumé, une maladie virulente, due à un micro-organisme spécial, spécifique transmissible, etc. » (2); celui-là est forcément conduit à reconnaître dans la phthisie les caractères des maladies virulentes. Or, j'en appelle aux cliniciens, peut-on dire qu'un homme de quarante ans présente moins de chances qu'un autre de devenir phthisique parce qu'à vingt ans il aura eu des hémoptysies, des craquements aux sommets, jusqu'à du souffle caverneux, et que ces accidents auront évolué vers la guérison complète? Non, je ne saurais trop m'élever contre ces affirmations de livres dont certains fragments, si l'on en supprimait les mots *phthisie* et *tuberculose,* pourraient être pris pour des chapitres touchant la variole, la syphilis ou la rage canine.

Cette différence essentielle entre la tuberculose et les maladies virulentes devrait donner à réfléchir à ceux qui, en face d'un fait nouveau révélé par le microscope ou l'expérimentation, veulent renverser tout l'édifice bâti par nos devanciers, dont les saines notions de pathologie générale n'étaient que l'expression synthétique de la longue observation du malade.

Mais, fût-il absolument démontré que la tuberculose ne reconnaît aucune autre cause que le bacille, existe-t-il des

(1) Germain Sée, la *Phthisie bacillaire des poumons,* page 129.
(2) *Ibidem,* page 7.

recherches qui puissent ouvrir la voie à la thérapeutique?

En 1883, Lajoue (1) a fait inhaler des crachats à des animaux ; en même temps il associait aux inhalations des désinfectants, ou les plaçait dans l'habitat des sujets en expérience, ou les leur administrait en pulvérisations. Il essaya ainsi l'iode au 500e, le permanganate de potasse au 400e, l'acide phénique au 100e, la créosote au 1000e : les résultats furent très-douteux. Seule, la créosote paraît avoir eu de bons effets.

Dans le courant de la même année, Albrecht (2), de Berne, soumet des lapins préalablement inoculés à des inhalations d'oxygène et dit en retirer de bons effets.

C'est là, je crois, avec la note de M. de Korab sur l'hélénine (voir page 55) et la communication du Dr Niepce à l'Académie des sciences (v. p. 52) tout ce qui a été fait au point de vue de la pathologie expérimentale. Et cependant la thérapeutique poursuit le bacille dans le poumon des tuberculeux à grand renfort d'antiseptiques. En Allemagne, Buchner (3), Kempner (4), Lindner (5), préconisent l'arsenic aussi bien comme agent prophylactique que comme agent thérapeutique. Frænt-zel (6) fait des essais multiples : l'essence de menthe, le camphre, la naphtaline, la créosote, l'acide phénique et l'aniline, sont administrés tour à tour. Hiller (7) emploie les antiseptiques et les introduit : 1° par la voie stomacale ; 2° en inhalations et insufflations ; 3° en injections dans le parenchyme du poumon ; 4° par la voie hydrodermique. Il essaye ainsi le sublimé, l'iodoforme, le brome, l'alcool, l'alcool méthylique,

(1) *Contagion de la tuberculose.* Thèse, Nancy, 1883, n° 166.
(2) *Deutsche med. Wochenschrift,* 1883, n° 29.
(3) *Therapie und Prophylaxis der T.* Centr. f. Klin. med., 1883, n° 25.
(4) *Berl. klin. Wchenschrift,* 1883, n° 31.
(5) *Deutsche med. Wochenschrift,* 1883, n° 34.
(6) *Verhnadlungen des zweiten Congresses zu Wiesbaden,* 1883.
(7) *Ibidem.*

l'acide arsénieux, l'acide borique, le salicylate de soude ; le sublimé seul aurait donné quelques résultats heureux, mais les malades ne le supportent pas.

De tous côtés, la thérapeutique se lance dans la voie que Koch avait ouverte, sans inviter encore les cliniciens à s'y engager, sentant qu'il y avait encore beaucoup à faire avant de pouvoir indiquer dans quel groupe d'agents il fallait chercher le moyen curatif. Aussi qu'est-il arrivé ? — L'inanité du traitement par les parasiticides a été reconnue par un de ceux qui l'ont expérimenté sur la plus vaste échelle. Frœntzel écrit pour expliquer les pauvres résultats obtenus dans le traitement de la tuberculose par les antiseptiques : « Les médicaments ne doivent pas entrer en contact assez immédiat avec les bacilles » ; et au congrès de Copenhague, en 1884, le professeur Jaccoud fait cette remarque, que « la découverte du bacille n'a pas fait faire un pas à la thérapeutique de la phthisie. »

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE Ier

CULTURE DU BACILLE. — INOCULATIONS. — RÉSULTATS

Lorsque nous avons commencé les recherches contenues dans ce travail, nous n'avions, il faut l'avouer, qu'un faible espoir de réussir dans la culture du bacille; notre inexpérience était grande en la matière, et plus d'un homme compétent avouait avoir essayé en vain. Aidé de conseils éclairés, tournant les obstacles, conduit pas à pas par les précautions minutieuses indiquées par Koch, je suis arrivé, après bien des tâtonnements et quelques déboires, à obtenir les résultats consignés dans ce travail, et qui sont, pour la culture, à peu près ceux qui ont été obtenus par l'auteur allemand.

La fabrication d'un milieu stérilisé est chose longue et délicate. Il faut chauffer le liquide à plusieurs reprises, pendant plusieurs semaines, à 60°, et enfin le faire coaguler en le portant à 72°. En présence d'un travail aussi ingrat, je me suis adressé en Allemagne, et j'ai reçu du fournisseur de Koch lui-même (1) les milieux de culture employés par ce dernier. Ce sont : 1° le sérum de sang de bœuf stérilisé ; 2° la gélatine de viande stérilisée.

Ces produits arrivent d'Allemagne dans des tubes à essai de 15 centimètres de longueur, bouchés avec du coton stéri-

(1) La maison qui nous a fourni ces produits est la maison Th. Schuchardt, de Goerlitz (Silésie).

lisé. Leur contenu ne s'est jamais altéré, bien que plusieurs témoins aient cinq mois de date.

La gélatine de viande présente un inconvénient assez important : elle se liquéfie facilement, sans qu'il soit possible de rattacher cette liquéfaction à des variations de température ou à un avortement de la culture ; du moins cela ne paraît pas. Aussi avons-nous bientôt renoncé à son emploi, et, sauf une dizaine de tubes, tous ceux qui ont été employés contenaient du sérum de sang.

Ce sréum se présente sous la forme de masse jaune ambré, gélatineuse, consistante, coagulée dans le tube au moment où ce dernier était incliné, ce qui fait qu'une large surface est étalée à l'air. Chaque tube contient environ quinze grammes de sérum.

L'ensemencement de ces tubes exige les précautions les plus minutieuses ; c'est vraiment dans cette opération si simple que gît toute la difficulté. Il est bon de se trouver dans une chambre bien fermée et où les poussières ne soient pas en mouvement (1). Les matières à ensemencer ainsi que les agents que l'on peut avoir à introduire en même temps doivent se trouver à portée de la main ; les unes et les autres auront été tenus soigneusement à l'abri des germes de l'air, et ne devront présenter aucune trace d'altération quelconque. Les matières tuberculeuses qui conviennent le mieux sont les tubercules crus ; si on les emprunte à un poumon présentant déjà une fonte plus ou moins étendue du parenchyme, on les choisira dans un point aussi éloigné que possible des cavernes. Les concrétions d'aspect crétacé, que l'on trouve quelquefois chez les tuberculeux, produisent de bonnes cultures. Il n'est pas nécessaire que ces produits morbides présentent des ba-

(1) Nous avons vu tourner 25 tubes formant une seule série ; ils avaient été ensemencés dans une pièce que l'on venait de balayer.

cilles à l'examen microscopique : on sait, en effet, que la tuberculose bacillaire peut être produite par l'inoculation de matières ne contenant pas de bacilles (1). Si l'on ensemence un fragment emprunté à un ganglion, à un organe quelconque ou à un néoplasme soupçonné tuberculeux, on prendra de préférence ce fragment dans un point où le pus ne s'est encore ni formé, ni introduit. Il importe beaucoup de ne pas faire entrer de pus dans le tube.

L'introduction doit s'opérer rapidement: je me suis servi, à cet effet, d'un simple porte-plume armé d'un bec neuf en acier, le tout flambé, ainsi d'ailleurs que tous les instruments qui servent à extraire, au dernier moment, la portion à ensemencer de la masse plus ou moins volumineuse que l'on possède. Cette portion chargée sur le bec de la plume, le tube est pris dans la main gauche; la main qui tient la plume débouche, ensemence et rebouche rapidement. Il suffit qu'une quantité infiniment petite soit restée à la surface du milieu de culture pour que celui-ci soit ensemencé.

Si l'on doit introduire un agent quelconque dans le tube, on le fait dans le même temps de l'opération, de manière à n'être pas obligé d'ouvrir le tube à plusieurs reprises.

Cela fait, les tubes sont placés à l'étuve.

Une étuve sèche est préférable à une étuve contenant de l'eau dans laquelle baignent les tubes, bien qu'avec ce dernier dispositif il soit plus aisé de réaliser une température constante; mais l'humidité ne tarde pas à imprégner les bouchons en coton des tubes, et dans ces conditions les cultures s'altèrent. Cela tient-il à ce que le liquide qui transsude ainsi à travers ces opercules n'est pas exempt de souillures ? Cela tient-il à ce que les échanges gazeux ne se font plus facilement entre le contenu du tube et l'air extérieur? On peut se le demander.

(1) Malassez et Vignal, la *Tuberculose zooglœique*.

Le fait est que la culture s'arrête ou est déviée vers la putréfaction. Le dispositif que j'ai imaginé est le suivant : une boîte en fer-blanc, de 30 × 20 × 20 centimètres, en contient une autre mesurant un centimètre de moins dans tous les sens; les deux boîtes sont assujetties l'une dans l'autre, de manière à n'en former qu'une, et sont fermées par un couvercle unique, doublé de coton et percé d'un trou muni d'un bouchon par où passe un thermomètre; sous la boîte est placée une faible source de chaleur (une veilleuse); enfin l'ensemble de l'appareil est entouré d'un gros manchon en papier fermé, mais non hermétiquement, à sa partie supérieure. On arrive très-facilement, en éloignant ou en rapprochant la boîte de la veilleuse, à obtenir une température qui varie à peine, dans les vingt-quatre heures, d'un degré au plus; on peut même, avec de bonnes mèches, atteindre à des résultats plus satisfaisants encore : c'est affaire d'un peu de patience et de quelques tâtonnements. Mais le but à atteindre est assez large pour permettre de petits écarts : il s'agit, en somme, d'obtenir une température qui ne dépasse jamais 40° et qui ne descende jamais au-dessous de 32°; s'il est vrai qu'une température de 37° à 38° soit la plus favorable au développement du bacille, il est aussi vrai que c'est seulement en dehors des deux premières limites que le développement s'arrête; donc, pour peu que l'on reste dans ces bornes, ce sera à la rigueur suffisant.

Les tubes ensemencés et placés à l'étuve ne présentent rien d'appréciable à l'œil nu pendant la première semaine. Au bout de ce temps, c'est-à-dire vers le huitième ou le dixième jour, on voit à l'endroit ensemencé un petit point blanc, arrondi ou ovale, assez régulier, comme une pellicule de furfur qui serait tombée là; les bords paraissent amincis et soulevés (douzième à quatorzième jour), ce qui donne à la tache l'aspect d'une cupule; ils se fendillent (quinzième à dix-huitième jour)

et retombent sur le sol qui les soutient. A partir de ce moment, le développement marche plus vite ; des fragments décrits tout à l'heure partent des traînées blanchâtres contournées, présentant de loin en loin des renflements fusiformes, d'où naissent de nouvelles branches qui ne tardent pas à couvrir toute la surface du sérum gélatineux (vingt-cinquième à vingt-huitième jour). Quand toute cette surface est recouverte de tractus blanchâtres finissant par se confondre, le processus est arrêté (quatrième semaine ou commencement de la cinquième), au moins en apparence, car le milieu ne présente plus aucune modification apparente à l'œil nu.

Vus au microscope, à un faible grossissement, les tractus décrits paraissent composés de filaments contournés en S, que l'on ne saurait mieux comparer qu'à des fibres de tissu élastique; ils sont très-pâles ; il est, par suite, impossible de se rendre compte de leur constitution élémentaire sans artifice. En les colorant par le procédé Ehrlich-Weigert (1) et en les examinant à un fort grossissement, on voit qu'ils sont formés de myriades de bacilles identiques à ceux que l'on trouve dans les crachats et les poumons des tuberculeux; ils ne présentent, les uns par rapport aux autres, aucune disposition particulière, et forment des amas confus, plus ou moins serrés, comme on pourrait en obtenir en jonchant le parquet d'une pièce de poignées de paille hachée menu ; beaucoup sont associés deux à deux, et ils forment ainsi un angle droit mousse, ainsi qu'on l'observe sur les bacilles des crachats.

Lorsqu'on ensemence une culture avec le produit d'une culture préalable, on observe les mêmes phénomènes que la première fois, à cela près que les choses marchent un peu plus vite dans le début; on gagne peut-être vingt-quatre heures par ce procédé, mais c'est un point difficile à apprécier exactement.

(1) Il est inutile, dans ce cas, de décolorer par l'acide azotique.

Tels ont été nos milieux, tels nos procédés, tels nos résultats, en ce qui touche à la simple culture. Ils sont en tout conformes à ce qu'a exposé Koch dans son remarquable ouvrage. Bien qu'ils n'apprennent rien que de très-connu, on ne leur refusera pas une valeur, en qualité de faits venant confirmer une assertion qui n'avait pas été contrôlée. La certitude n'est faite que de la multiplicité et de la concordance des faits.

De ce qui vient d'être dit sur l'aspect que présente un tube contenant des bacilles en plein développement, il semble ressortir qu'il est aisé de distinguer ceux où un agent quelconque a tué le bacille ou empêché sa croissance, d'avec ceux où celle-ci n'a pas été entravée. Dans beaucoup de cas il en est ainsi, et le seul aspect de la culture nous a permis de prévoir souvent le résultat d'une inoculation. Cependant, je me hâte de le dire, il ne faut pas s'en rapporter à cette appréciation *de visu;* une moisissure tardive peut être prise pour un début de pullulation du bacille, et une culture où l'on ne voit presque rien peut être virulente au plus haut degré. Le seul critérium dans l'espèce, c'est l'inoculation et la constatation de l'état des organes *post mortem;* c'est de cette façon que nous avons procédé dans l'immense majorité des expériences qui seront relatées plus loin.

Parmi les nombreux modes d'inoculation qui sont couramment employés, — inoculation dans la chambre antérieure de l'œil, dans la trachée, dans le parenchyme du poumon, dans le péritoine, dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans le sang, etc., — j'ai adopté d'une manière générale l'injection dans la trachée. Ce n'est pas que cette voie soit de beaucoup préférable à toutes les autres; mais, étant donnée la petitesse des animaux employés, elle était assez commode; d'autre part, on évite, par cette voie, le risque d'avoir des accidents inflammatoires locaux, qui déterminent la formation d'un

abcès et l'élimination du virus avant absorption complète, chose qui arrive assez souvent lorsqu'on adopte la voie sous-cutanée ou l'injection dans la chambre antérieure de l'œil. Enfin, comme j'avais employé ce moyen au début, il m'a paru bon de ne pas m'en départir, de manière à ce que les résultats fussent plus facilement comparables entre eux. Donc, dans toutes les expériences, sauf dans l'Exp. n° I, c'est par la voie trachéale que l'inoculation a été opérée.

Le manuel opératoire est le suivant :

L'animal, si c'est un lapin, est maintenu par un aide qui le tient sur ses genoux ; la souris blanche est fixée sur une planchette *ad hoc* par quatre liens maintenant l'animal étendu sur le dos. La solution à injecter est préparée en délayant la substance (fragment d'organe, milieu de culture) dans deux centimètres cubes d'eau distillée ; lorsqu'il s'est agi de milieux cultivés, la quantité de cette substance, recueillie avec une curette en métal flambée, a toujours été approximativement la même : environ le volume d'un grain de blé. Cette masse est portée dans un godet de peintre et y est délayée dans l'eau au moyen d'un pilon en porcelaine ; tous ces objets vont au feu après chaque expérience.

On revient à l'animal, et l'on met rapidement à nu deux anneaux de la trachée avec un bistouri. Au moyen d'un tube affilé à la lampe à l'une de ses extrémités et portant deux index limitant 1^{cc}, on aspire le liquide d'un godet ; sans faire de nouvelle incision, on ponctionne directement la trachée avec le tube effilé, en perforant entre deux anneaux la membrane fibreuse qui les unit ; le tube une fois dans la trachée, on souffle par l'autre bout jusqu'à ce que 1^{cc} soit écoulé. Le tube est retiré ; l'animal est numéroté au moyen d'une solution de nitrate d'argent, et l'opération se termine par le flambage de tous les instruments employés. La petite plaie du cou se cicatrise très-rapidement. Jusqu'à disparition com-

plète de toute solution de continuité des tissus, les animaux ont été tenus absolument isolés ; ils ont été ensuite livrés à eux-mêmes dans une pièce parfaitement saine, et groupés deux par deux dans des cages éloignées les unes des autres, chaque cage contenant deux numéros consécutifs, c'est-à-dire deux sujets contigus dans l'expérience. Un isolement absolu serait assurément préférable ; facile au début de nos recherches, cet isolement complet est devenu impossible, vu notre installation, quand les sujets ont été très-nombreux. Je crois cependant qu'il a été suffisant, et je n'ai rencontré aucun cas qui ne pût être expliqué autrement que par une contamination d'individu à individu.

Les inoculations ainsi opérées et ayant produit la tuberculose s'élèvent au nombre de 43, sur lesquelles 4 ont été faites avec des crachats et 39 avec des bacilles cultivés en tube. Sur ce nombre, quatre sujets seulement ont été inoculés avec des cultures franches de tout contact avec un agent quelconque. (Expériences III, IV et XXIX.) Mais il est évident que, si la tuberculose s'est produite par inoculation d'une culture soumise à l'action d'un antiseptique, cette affection aurait certainement évolué vers la mort, *à fortiori,* si l'antiseptique n'avait pas été appliqué. Je fais donc rentrer dans la catégorie des faits démonstratifs de la virulence des cultures tous ceux où la tuberculose s'est développée, *malgré* l'emploi d'un agent quelconque.

Pour ce qui est de la génération des bacilles inoculés, la plupart des expériences portent sur une première génération cultivée pendant un temps variable entre vingt et un et trente jours ; il y a cependant un fait démontrant la virulence d'une deuxième génération de $32 + 24 = 56$ jours (expérience IX), et un fait identique pour une troisième génération datant de $20 + 20 + 23 = 63$ jours (expérience XXII).

Un assez grand nombre d'animaux (expériences I, II, III,

IV, XV, XVI, XXIII, XXIV, XXV, XXVI et XXVII) ont été suivis au point de vue de la perte de poids qu'entraîne la marche de la tuberculose.

Les autopsies ont toutes été faites par moi ; bien que rédigées sommairement dans ce travail, elles ont été complètes. Dans les cas de lésions douteuses, je me suis contenté d'énumérer les altérations constatées, laissant à la culture et à l'inoculation ultérieure le soin de déterminer leur nature.

CHAPITRE II

MOYENS EMPLOYÉS POUR EMPÊCHER LE BACILLE DE SE DÉVELOPPER DANS LES CULTURES

Le développement d'un organisme quelconque est subordonné à des conditions de deux ordres : 1° conditions propres à l'organisme lui-même, autrement dit énergie vitale; 2° conditions du milieu au sein duquel il est plongé. Qu'un enfant bien développé vienne au monde dans une atmosphère irrespirable, il mourra; qu'un autre vienne au monde dans un bon milieu, mais avec des poumons impuissants à fonctionner, il mourra de même.

Bien qu'il soit impossible, avec nos moyens actuels d'investigation, de saisir directement, pour chaque individu, le développement de l'organisme inférieur qui nous occupe, on peut juger, dans une certaine mesure, de l'atteinte plus ou moins profonde portée à sa vitalité par la persistance ou la disparition d'un des actes qu'il accomplit avec constance, lorsqu'il est placé dans un milieu convenable : la prolifération. Le milieu restant le même, une action d'intensité variable est exercée sur l'organisme; dans un certain nombre de cas où cette action est peu énergique, la prolifération apparaît et se développe, triomphant des obstacles qui lui ont été opposés, et propageant la virulence à toutes les parties du milieu atteintes par cette prolifération. Mais voici d'autres cas où, après une attente suffisamment longue, aucun déve-

loppement ne s'est manifesté ; à défaut de constatation directe, ou plutôt pour confirmer celle-ci, le défaut de virulence, apprécié par des inoculations multiples, apporte une preuve irrécusable de la stérilité du germe. A quel facteur faut-il attribuer cette différence dans les résultats ? Au facteur externe ou au facteur interne ? Évidemment à ce dernier. Le contage a éprouvé, par suite de l'action exercée sur lui par les agents avec lesquels il a été mis en contact, des modifications telles, qu'il en a perdu une des propriétés importantes des organismes inférieurs : le pouvoir de pulluler, et avec ce pouvoir celui de donner au milieu qu'il habite des propriétés virulentes.

C'est cette action mal définie des agents physiques et chimiques que j'ai étudiée et essayé de préciser un peu, dans les expériences qui ont eu pour but d'empêcher la prolifération.

Bien que très-incomplète, surtout en ce qui concerne l'action si importante des agents physiques, cette étude m'a permis de déterminer, avec un peu plus d'exactitude qu'on ne l'avait fait jusqu'ici, l'ordre dans lequel il faut ranger quelques antiseptiques au point de vue de leur action sur le développement du bacille : pour certains corps, j'ai pu resserrer dans des limites plus étroites les degrés de dilution suffisants et insuffisants pour prévenir la pullulation ; pour d'autres, enfin, qui n'avaient pas été étudiés à ce point de vue, je crois avoir établi qu'ils possèdent une action qui pourra être utilisée.

Les procédés employés ont été les suivants :

Je me hâte de dire que l'action si importante des agents physiques (élévation et abaissement de température, pression, humidité et dessiccation) n'a été l'objet que de recherches très-incomplètes et très-peu nombreuses (expériences V et VI). Cette lacune tient à plusieurs causes. Les questions relatives à l'élévation de la température ont été déjà élucidées par les travaux de Koch et par les recherches antérieures de Martin

et Parrot (1). L'abaissement de température nécessaire pour détruire toute vitalité dans les organismes inférieurs paraît si considérable, que nous n'avons pu tenter de le réaliser : en effet, MM. Yung et Pictet (2) ont exposé pendant 108 heures à — 70°, et ensuite pendant 24 heures à — 130°, des bacilles variés (anthracis, subtilis, cowpox, ulna); seul, le bacille du charbon est resté inactif à la suite de cette application du froid. Pour ce qui est des variations de pression, l'installation nécessaire pour apprécier son influence serait si compliquée, qu'il est même difficile de la concevoir. Quel serait, en effet, le moyen pratique de soumettre toute une étuve à une pression que l'on pourrait graduer? La solution la plus simple du problème consisterait encore à se transporter à des altitudes variables, chose que je n'ai pu faire. Bien que ce côté de la question présente un grand intérêt, surtout au point de vue thérapeutique, il ne pourra être, ce me semble, élucidé que lorsque des expériences multiples auront été faites dans des lieux situés à des altitudes différentes. Enfin la question de l'influence de la sécheresse et de l'humidité m'a paru d'ores et déjà tranchée. Koch avait déjà signalé ce fait, que les crachats desséchés conservent toute leur virulence (3); cette assertion est contrôlée et confirmée, d'abord en 1882 par le docteur Gabett (4), médecin assistant au Royal Chest Hospital, et en Allemagne par les expériences de Balmer et Fraentzel (5), puis en

(1) H. Martin et J. Parrot, Recherches expérimentales, etc. *Revue de médecine,* 1882, p. 905, et 1883, p. 809.

(2) *Bulletin de l'Académie des sciences,* 24 mars 1884.

(3) Koch, *Berl. Klin. Wochenschrift,* 1882, p. 229.

(4) *Lancet* 1882, 9 déc. Note sur la vitalité du bacille de Koch.

(5) Balmer et Fraentzel, Uber das Verhalten der Tuberkelbacillen im Ausvurf waehrend des Verlauf der Lungenschwrindsucht. *Berl. Klin. Wochenschrift,* 1882, n° 45.

France par les expériences multiples de Vignal (1) en 1883. D'autre part, le même auteur anglais a démontré que le bacille conserve indéfiniment ses propriétés virulentes dans un milieu liquide, même alors que ce milieu est le siége d'une putréfaction avancée. Pour confirmer ces vues, je rappellerai que Falk (2), en 1883, cherchant à atténuer la virulence des produits tuberculeux, avait essayé de les soumettre à la putréfaction et de les inoculer lorsque cette putréfaction était plus ou moins avancée; il espérait obtenir par là une tuberculose bénigne et une sorte d'inoculation préventive, une vaccination en un mot. Son espoir fut déçu : ceux de ses sujets chez qui la tuberculose ne fut pas purement locale (il avait inoculé des masses solides) moururent tuberculeux. Le même auteur rapporte un fait qui se rattache à ce côté de la question, et qui est intéressant à plus d'un point de vue : ayant trouvé, à l'occasion d'une autopsie judiciaire, des nodules d'aspect tuberculeux dans le poumon d'un cadavre inhumé depuis trois mois, il inocula à des cobayes la matière contenue dans ces nodules et produisit chez ces animaux une tuberculose généralisée.

Les expériences relatives à l'action des modificateurs physiques tiennent donc une très-petite place dans ce travail; elles sont d'ailleurs, je l'avoue, peu concluantes, ainsi qu'on le verra plus loin : j'ai fait agir la chaleur (80° à 100°), puis une basse température (— 7°) sur des fragments de poumon (expériences V et VI); j'ai ensuite ensemencé des parcelles de ces fragments et inoculé les produits de culture.

Pour étudier l'action des substances généralement toxiques à l'égard des bacilles, j'ai dû avoir recours à un *modus fa-*

(1) Communication à la Soc. de biologie. Séance du 15 déc. 1883. — *Archives de physiologie,* 15 août 1884.

(2) Falk, Beitrag zur Impf. Tuberkulose. *Berl. Klin. Wochenschrift,* 10 décembre 1883.

ciendi plus compliqué et aussi d'une efficacité plus discutable.

Il ne pouvait être question d'introduire dans les tubes des matières antiseptiques en quantité variable, mais à l'état solide ; le milieu de culture (sérum d'une consistance gélatineuse) aurait permis à la substance de se loger sur un point quelconque de sa surface et d'y rester absolument inactive, puisqu'elle ne serait pas entrée en contact avec le germe ensemencé. Il convenait donc de faire des solutions ; la quantité de solution devait être telle que le contact entre elle et le germe fût constant et que, d'autre part, son abondance ne permît pas que la pullulation fût entravée par défaut d'accès de l'air atmosphérique. Les tubes étant disposés horizontalement dans l'étuve sèche, il suffit d'y introduire une minime quantité de liquide, pour que celui-ci vienne affleurer le point qui a été ensemencé ; il est certain que, par imbibition, la masse entière de la matière tuberculeuse se trouve bientôt plongée dans un bain de solution antiseptique titrée. C'est ce titre qu'il importe de considérer, et non la quantité totale de liquide affectée à chaque tube : en effet, par suite de la disposition plus ou moins oblique de la surface de la masse gélatineuse contenue dans le tube, il peut être opportun d'introduire des quantités de liquide qui pourront varier, dans des limites absolument étroites il est vrai, mais quelquefois du simple au double. C'est ainsi que, dans certains tubes, un centimètre cube de liquide arrivait assez haut pour affleurer le point ensemencé ; tandis que dans d'autres, vu la disposition plus oblique de la surface gélatineuse et la position moins déclive occupée par la matière tuberculeuse, il en fallait jusqu'à deux centimètres cubes. J'ai donc introduit dans les tubes des sommes variables de liquide, toujours en quantité suffisante pour que la parcelle ensemencée fût largement imbibée, mais pas au delà ; une large surface de sérum restait indemne de tout contact avec le liquide et librement exposée à l'air, et c'est sur cette surface

que se dessinaient de préférence les sinuosités formées par les colonies de microbes, lorsque le liquide n'était pas assez concentré pour arrêter leur développement à son origine.

Peu importe donc que le liquide soit en quantité plus ou moins considérable : il faut et suffit qu'il entre en contact avec la matière ensemencée. Le dispositif une fois installé de manière à ce que les choses se passent ainsi, tous les résultats seront subordonnés à la concentration de la solution.

Pour déterminer les titres des solutions à employer, les écrits des auteurs qui ont étudié la valeur des antiseptiques m'ont fourni de précieux points de repère.

Les travaux de MM. Gosselin et Bergeron (1) présentent un haut intérêt au point de vue des applications chirurgicales; mais les substances organiques choisies par eux (le sang, la sérosité et le pus) présentent une trop grande complexité pour éclaircir une question de pathologie expérimentale; d'autre part, ces auteurs se sont attachés à mettre en lumière le retard de l'apparition de la putréfaction plutôt que la suppression de ce processus.

En 1881, Koch a étudié, dans un remarquable mémoire (2), la valeur comparée des antiseptiques à l'endroit de la bactéridie charbonneuse ; les tableaux donnés par l'auteur fournissent des renseignements précieux sur la valeur des antiseptiques. Mais c'est en France que la question a été étudiée avec le plus de précision.

Les travaux de Miquel (3), de Ratimoff (4), de Marcus et Pi-

(1) Gosselin et Bergeron, *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, n^{os} 13 et 14, 1879. *Archives gén. de méd.*, 1881, p. 16.

(2) R. Koch, Ueber Desinfection. *Mittheilungen aus dem K. K. Gesundheitsamte*, 1881, vol. I, p. 234 à 282.

(3) Miquel, les *Organismes vivants de l'atmosphère*. Thèse Paris, 1883.

(4) Ratimoff, Recherches sur les substances antiseptiques. *Archives de physiol.*, 15 août 1884, p. 142 et suiv.

net (1), nous ont été d'un grand secours. Dans certains cas il a fallu tâtonner et chercher entre des extrêmes éloignés l'existence et le défaut de l'action microbicide. (Exp. XII, XIII, XIV.)

Les solutions ont été préparées par nous-même avec la plus grande exactitude, la solution au millième servant en général de point de départ pour les solutions très-étendues, comme celles d'iodure mercurique ou de sublimé. J'indique d'ailleurs, à propos de chaque corps, lorsque cela présente un intérêt quelconque, les moyens employés pour obtenir la solution et pour déterminer son titre.

Une fois les solutions préparées. il ne reste plus qu'à les introduire dans le tube : il faut choisir le moment même de l'ensemencement, afin de ne pas être obligé d'ouvrir le tube à plusieurs reprises. Aussitôt la matière tuberculeuse introduite dans le tube, celui-ci est placé dans la position qu'il doit occuper dans l'étuve (position horizontale très-légèrement oblique pour notre appareil); la solution est versée goutte à goutte dans le tube, jusqu'au moment où le liquide vient affleurer le point ensemencé. Le tube est alors relevé, bouché et placé à l'étuve avec le plus grand soin. Deux précautions sont ici indispensables : il faut que le bouchon en coton ne soit pas touché par le liquide contenu dans le tube; il faut, enfin, que le tube soit placé et calé dans l'étuve de telle façon que le liquide qu'il contient vienne affleurer le point ensemencé, ainsi qu'il a été dit. Lorsque les choses sont ainsi disposées, il convient d'user de patience et de laisser au moins huit jours les cultures au repos le plus complet et sous la température la plus constante possible ; le développement, s'il s'effectue, n'en sera que plus régulier.

Lorsque le tube est resté à l'étuve un temps suffisamment

(1) Marcus et Pinet, Action de quelques substances sur les bactéries de la putréfaction. *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 18 nov. 1882.

long pour que le bacille ait eu largement le temps de pulluler, on le retire et on éprouve son contenu par l'inoculation. Le manuel opératoire est celui qui a été décrit à propos des inoculations simples.

Dans l'immense majorité des expériences relatées, ce contrôle a été exercé. Je n'ai pas cru cependant inutile de relater celles où il a fait défaut. (Exp. VIII, XIV).

CHAPITRE III

MOYENS EMPLOYÉS POUR DÉTRUIRE LA VIRULENCE

Le but à atteindre, dans cet ordre de recherches, n'exige plus les précautions minutieuses énumérées dans le chapitre précédent. Etant donné un milieu virulent, quelle est la dose d'antiseptiques qui fera disparaître cette virulence ? Telle est la question posée. Pour y répondre, il n'y a qu'à mettre le virus librement en contact avec des solutions de concentration variable et à inoculer ensuite ce virus.

Dans le plus grand nombre de nos expériences, l'action de l'antiseptique a porté sur un virus cultivé. Le tube, retiré de l'étuve et présentant une culture prospère, est rempli complétement par la solution préparée d'avance; la culture constituant une masse solide et qui ne se dissout pas sensiblement si le tube est laissé au repos, aucune erreur dans l'appréciation du titre de la solution ne résulte de ce qu'il est versé dans un récipient contenant déjà une matière gélatineuse. Le contact est maintenu pendant quarante-huit heures ; au bout de ce laps de temps, le tube est vidé de son contenu liquide; ce qui reste de la culture constitue une masse blanchâtre, semi-liquide, légèrement adhérente à la surface du sérum ; elle est extraite, diluée et inoculée, ainsi qu'il a été dit au chapitre précédent.

Pour apprécier l'action de la chaleur, le procédé a été encore plus simple. (Voir expérience VII.)

Enfin pour un agent, l'hydrogène sulfuré, je me suis contenté de faire traverser une émulsion de crachats contenant des bacilles par un courant de gaz pendant un temps plus ou moins long, ou d'exposer cette émulsion à une atmosphère contenant de l'hydrogène sulfuré. J'explique, à l'occasion de cet agent, les motifs qui m'ont empêché d'apprécier son action sur les cultures.

On me reprochera peut-être de n'avoir pas introduit dans toutes les expériences des animaux témoins : je l'ai fait pour quelques-unes (expériences X et XXVIII), au début de mes recherches ; mais je me suis aperçu que les témoins faisaient double emploi avec les animaux inoculés par un virus stérilisé; si ceux-là résistent, malgré la petite opération qu'ils ont subie, à plus forte raison les animaux non opérés devront-ils résister.

CHAPITRE IV

REVUE DES AGENTS EMPLOYÉS ET RÉSULTATS OBTENUS

Agent physique. — Température. (Expériences V et VI.)

Les limites de température entre lesquelles les organismes inférieurs peuvent se développer sont en général assez étroites. Pour le bacille de la tuberculose, elles ont été nettement déterminées par Koch ; bien que la température la plus favorable soit celle de 37° à 38°, ce n'est qu'au-dessous de 32° et au-dessus de 40° que la pullulation devient impossible. Il y a un rapprochement intéressant à faire entre ces données de l'observation directe et ce fait que la contagiosité de la tuberculose a été généralement soutenue par les praticiens exerçant dans le Midi, tandis que les adversaires de la contagiosité sont plus nombreux dans le Nord : cela peut tenir à ce que, le bacille rencontrant dans les climats chauds des conditions plus favorables à son développement, les faits attribuables à la seule contagion ont été observés plus souvent par les premiers de ces praticiens que par les derniers (1).

Deux groupes d'expériences seulement ont été institués pour apprécier l'action de l'élévation et de l'abaissement de la température.

Pour ces deux expériences, nous nous sommes un peu écarté

(1) Mairet, Contagion de la tuberculose. *Montpellier médical*, déc. 1883.

du procédé habituel. Il était en effet superflu de faire agir la chaleur ou le froid sur le germe ensemencé; nous avons chauffé ou refroidi la matière tuberculeuse immédiatement avant.

Des fragments de tubercules crus ont été portés à des températures de 80°, 90° et 100°, et cela pendant une heure pour chaque température; ensemencés ensuite, ils ont produit des cultures virulentes, qui, inoculées à trois souris, ont entraîné, chez l'une, une tuberculose mortelle constatée au 37e jour; chez les deux autres, la mort aux 61e et 64e jours. (Expérience V.)

Le bacille ne perd donc pas toute vitalité par l'application d'une température de 100°.

Un fragment de poumon a été exposé à la gelée (—7°) pendant quarante-huit heures. Ensemencés ensuite, les tubercules empruntés à ce poumon avaient conservé des propriétés virulentes; ils ont donné naissance à de nombreux bacilles, et l'inoculation de cette culture, au 20e jour, a produit une tuberculose pulmonaire, mortelle au 52e jour. (Expérience VI).

Une température de —70° ne détruit donc pas la vitalité du germe.

Agents chimiques. — *A*. Acide phénique. (Expériences VIII et IX).

La valeur antiseptique de l'acide phénique est très-diversement appréciée par les auteurs qui se sont livrés à des recherches précises sur ce corps. Miquel (1) le range dans la troisième de ses catégories (2), parmi les substances *forte-*

(1) Miquel : thèse de Paris, 1883.

(2) Les agents employés par Miquel sont divisés en substances *éminemment, très-fortement, fortement, médiocrement, faiblement* et *très-faiblement* antiseptiques.

ment antiseptiques; il faut, d'après cet auteur, 3 gr. 20 d'acide phénique pour stériliser un litre de bouillon (solution au 312e). Marcus et Pinet (1) ont constaté qu'il s'oppose à la putréfaction à la dose de 0,50 % (solution au 200e). Ratimoff (2) soutient que la solution au 400e suffit pour empêcher la putréfaction dans un bouillon stérilisé.

J'ai institué deux expériences à l'effet de constater son action : 1° sur le développement du bacille (expérience VIII) ; 2° sur le bacille développé (expérience IX).

La seule conclusion que l'on puisse tirer de l'expérience VIII est qu'une solution au 600e est insuffisante pour empêcher ce développement. Il convient d'ajouter que la stérilité du liquide ensemencé n'a pas été contrôlée par l'inoculation ; toutefois, au dixième et au vingt-huitième jour, la culture paraissait n'avoir subi aucun accroissement.

L'action sur le bacille développé a pu être mieux appréciée par l'Exp. IX. Les solutions employées ont varié du 100e au 600e ; cette dernière solution seulement s'est montrée impuissante à neutraliser le virus.

C'est donc au delà d'une solution au 600e qu'est la limite d'action de l'acide phénique sur le développement du bacille, et entre une solution au 500e et une solution au 600e que se produit l'action neutralisante de cet agent sur le bacille développé.

b). Créosote. (Exp. X.)

La créosote, antiputride au 400e d'après Marcus et Pinet, n'a fait l'objet que d'une seule expérience.

(1) Action de quelques substances sur les bactéries de la putréfaction. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 18 nov. 1882.

(2) Recherches sur les substances antiseptiques. *Archives de physiologie*, 15 août 1884.

Quatre cultures ont été mises en expérience et ont reçu des solutions au 100e, 200e, 300e et 400e. Elles ont été injectées à 4 animaux après 24 jours de séjour à l'étuve ; un seul sujet est resté indemne, celui qui avait reçu la culture mise en contact avec la solution au 100e.

On peut conclure de cette expérience qu'une solution de créosote au 100e suffit pour empêcher le développement du bacille, tandis qu'une solution au 200e ne suffit pas.

c). Acide borique. (Exp. XII et XIII.)

L'acide borique, substance *modérément* antiseptique (au 166e) pour Miquel, antiputride à la dose de 0,75 °/₀ (133e) pour Marcus et Pinet, prévenant la putréfaction au 135e d'après Ratimoff, a été employé pour prévenir le développement du bacille (Exp. XII) et pour détruire l'action de celui-ci (Exp. XIII).

Il est difficile de tirer aucune conclusion de l'Exp. XII. Cinq solutions (100e à 500e) avaient été employées. Après culture pendant 21 jours et inoculation, la première mort survient au 30e jour : c'est le sujet qui a reçu la solution la plus concentrée. L'animal présente des altérations douteuses du poumon, sur lesquelles un second ensemencement ne jette aucune lumière. La seconde mort survient au 44e jour : c'est le sujet qui a été inoculé avec le contenu du tube ayant reçu la solution au 400e. Les altérations pulmonaires rappellent plutôt des phénomènes inflammatoires que la tuberculose proprement dite. Enfin les autres sujets n'éprouvent aucun dommage.

La nature des altérations survenues chez les sujets n'ayant pu être établie, cette expérience ne permet pas de poser des conclusions certaines.

L'expérience XII a porté sur quatre cultures datant de

30 jours et neutralisées par des solutions allant du 50e au 300e. Trois animaux inoculés sont morts aux 32e, 35e et 46e jours, dans l'ordre inverse de la concentration des solutions appliquées au virus : ils ont été reconnus tuberculeux ; seul le sujet qui avait reçu le virus mis en contact avec la solution au 50e a survécu, et, sacrifié au 60e jour, a été reconnu sain.

On peut donc conclure que la limite de l'action toxique d'une solution d'acide borique à l'endroit du bacille est comprise entre la solution au 50e et la solution au 100e.

d). Chlorure mercurique. (Exp. XIV, XV, XVI, XVII et XVIII.)

Le sublimé, dont la puissance d'action avait été déjà signalée par Koch (1), est rangé par Miquel parmi les substances éminemment antiseptiques ; il s'oppose à la putréfaction à la dose de 0 gr. 07 par litre (14,000e) ; Marcus et Pinet réclament des doses beaucoup plus faibles, 0 gr. 04 par litre (25,000e) ; Ratimoff l'a vu prévenir la putréfaction dans les bouillons stérilisés à la dilution du 13,300e.

L'expérience XIV a permis de resserrer un peu ces larges limites ; elle a montré que le chlorure mercurique au 20,000e n'avait pas d'action sur le bacille, qu'il en avait une au 5,000e. Elle a été contrôlée par les expériences XV et XVI, où la perte de poids d'un lapin tuberculeux est notée en regard du poids de l'animal resté sain, aux mêmes dates.

Restait à déterminer plus exactement encore les doses suffisantes et insuffisantes. Dans ce but, l'exp. XVII a été instituée, portant sur des solutions à sept titres différents et sur quatorze animaux. Tous les sujets qui ont été inoculés avec le contenu des tubes ayant reçu des solutions au 10,000e ou au-dessus sont morts ; un de ceux qui avaient reçu le liquide

(1) *Mittheilungen aus dem K. K. Gesundheitsamte,* 1881, vol. I, p. 234.

contenant la solution au 9,000e est mort tuberculeux de même, mais au 44e jour seulement. Les autres sujets ont été indemnes.

Enfin, dans l'expérience XVIII, j'ai étudié l'action du sublimé sur une culture développée ; quatre solutions, dont les titres allaient du 6,000e au 12,000e, ont été employées. La solution la plus concentrée, seule, a détruit la virulence de la culture ; le sujet inoculé avec cette culture a été reconnu sain au 78e jour, tandis que ses compagnons ont succombé à la tuberculose aux 33e, 34e et 38e jours.

Conclusions : la solution au 9,000e peut suffire à empêcher le développement du bacille ; la solution au 8,000e suffit certainement ; la solution au 10,000e ne suffit pas. Pour détruire la virulence, la concentration doit atteindre le 6,000e ; au 8,000e, elle est insuffisante.

e). Iodure mercurique. (Exp. XIX et XX.)

Miquel place l'iodure mercurique en tête de tous les antiseptiques ; il stérilise le bouillon de bœuf au 40,000e, c'est-à-dire à une dose environ trois fois plus faible que ne le fait le sublimé. Cet auteur l'a fait entrer dans la thérapeutique de la phthisie et dit en avoir obtenu de bons résultats (1). Les exp. XIX et XX n'infirment pas sensiblement cette manière de voir.

Les solutions employées pour empêcher le développement ont varié du 30,000e au 43,000e. L'inoculation a porté sur un

(1) Cet agent, si toxique par la voie du tube digestif, ne l'est peut-être pas autant par la voie intraveineuse. Des expériences nombreuses, entreprises au laboratoire de la clinique, nous ont montré que cet agent est toléré par des animaux à la dose totale de 0 gr. 025 en solution au 20,000e et à la dose d'un peu plus de 2 mgr. (0 gr., 002083) par kilogramme de poids de l'animal.

nombre d'animaux double de celui des cultures. Jusqu'à la dilution du 41,000e inclusivement, l'iodure mercurique s'est montré actif et les cultures n'ont pas évolué ; au delà de cette limite, au 42,000e, la culture inoculée a produit la tuberculose chez un sujet et ne l'a pas produite chez un autre. Ce fait surprenant ne me paraît pas imputable à une erreur ; je le livre tel quel : peut-être une prédisposition individuelle est-elle intervenue. Quoi qu'il en soit, il ressort de cette expérience que l'iodure mercurique au 41,000e empêche le développement du bacille, tandis que cet agent au 43,000e ne l'empêche certainement pas.

L'expérience XX met en lumière l'action de l'iodure mercurique sur le germe développé. Cinq solutions, allant du 30,000e au 41,000e, ont été employées. La neutralisation de la culture a été effectuée par les solutions au 35,000e et au-dessous ; les deux morts sont survenues aux 33e et 36e jours, dans l'ordre inverse de la concentration des solutions employées.

Conclusion : l'iodure mercurique au 35,000e détruit la virulence ; au 39,000e, il ne la détruit pas.

f). Thymol cristallisé (1). (Exp. XI.)

Le thymol en cristaux est une des substances fortement antiseptiques de Miquel ; il s'oppose à la putréfaction au 500e ; d'après Ratimoff, la dilution peut être étendue au 2,000e.

(1) Nous avons entrepris au laboratoire de la clinique des maladies mentales et nerveuses, sous la direction de notre excellent maître M. le professeur agrégé Mairet, une série de recherches sur le thymol, ainsi que sur beaucoup d'autres antiseptiques; elles feront l'objet d'un travail qui paraîtra bientôt. A cette occasion j'ai dû déterminer quelle était la solubilité du thymol dans divers liquides. Un litre d'eau distillée dissout à froid 1 gr. 36 de thymol cristallisé. Les deux solutions

Je n'ai fait, au point de vue de son action sur le bacille, que des recherches très-incomplètes (Exp. XI) et portant seulement sur l'action destructive de la virulence. Il s'est montré actif en solutions aqueuses saturées et demi-saturées. Les sujets inoculés avec les liquides de culture mis en contact pendant 48 heures avec ces solutions ne sont pas devenus tuberculeux, et ont été reconnus sains au 70e jour après l'inoculation.

Le thymol, en conséquence, paraît se comporter à l'endroit du bacille comme un poison énergique.

g). Iode. (Expériences XXI et XXII.)

Les propriétés antiseptiques de l'iode ont été nettement mises en lumière, pour la première fois, par N. Jalan de la Croix (1); depuis, des applications nombreuses de cette action ont été faites, en particulier, dans le traitement de la pustule charbonneuse. Miquel considère l'iode comme une substance *très-fortement* antiseptique; elle s'oppose à la putréfaction au 4,000e; d'après Ratimoff, elle agirait seulement au 2,000e (2).

employées dans cette expérience étaient donc aux titres de 1/742e et de 1/1484e.

Il m'a été impossible d'obtenir une concentration plus forte que le 742e; je me demande comment M. Miquel a pu obtenir une solution à 2 pour 1000 (500e), et à plus forte raison comment ont été obtenues les solutions dont parle Ratimoff : 225e et 330e.

(1) Das Verhalten der Bakterien des Fleisch-Wassers, *Arch. f. exp. Path.*, 1881, p. 226.

(2) La solution d'iode qui a servi à préparer toutes les autres, sauf l'eau iodée, est la solution qu'employait le regretté professeur Roustan à la clinique chirurgicale de Saint-Éloi ; c'est une solution au millième, obtenue en ajoutant à 12 c. c. de teinture d'iode parties égales de glycérine, et en complétant à 1,000 grammes avec de l'eau. On obtient ainsi un soluté presque parfait, dont les propriétés désinfectantes sont remarquablement énergiques.

Deux expériences ont été instituées à l'effet d'élucider son action sur le bacille de la tuberculose.

La première (Expérience XXI), portant sur des solutions variant du 1,000e au 17,000e, montre que l'iode entrave le développement du bacille à des doses très-diluées. En effet, aucune des six cultures en expérience n'est devenue virulente. Les animaux inoculés ont été sacrifiés au 31e jour et reconnus sains.

L'action toxique de l'iode sur le bacille est beaucoup moins énergique (Expérience XXII) : le même nombre de tubes et d'animaux et les mêmes solutions ont été employés; le sujet ayant reçu la culture traitée par l'iode au 5,000e, est mort tuberculeux au 37e jour; les autres sujets, tués au 38e jour, ont tous été reconnus tuberculeux, sauf celui qui avait reçu le contenu du tube traité par l'iode au 1,000e (solution la plus concentrée).

On peut conclure de ces deux expériences :

1° Que l'iode a une grande puissance pour entraver le développement du bacille, et que la limite de cette puissance se trouve au-dessus de la dilution au 17,000e;

2° Que la puissance destructive de l'iode à l'endroit du bacille est relativement faible, et qu'il faut pour tuer cet organisme une solution entre le 1,000e et le 2,000e.

h). Hydrogène sulfuré. (Exp. XXIII à XXVII.)

L'action de l'hydrogène sulfuré sur le bacille, virtuellement connue depuis longtemps par les cliniciens, qui ont constaté de tout temps les bons effets des eaux sulfureuses, me paraît avoir été signalée pour la première fois par le docteur Niepce, d'Allevard (1). Ce praticien avait remarqué que les bacilles

(1) Communication à l'Académie de médecine. *Bulletin* du 29 janvier 1884.

devenaient plus rares dans les crachats des tuberculeux faisant des inhalations dans les établissements thermaux de cette ville. Comme il faisait des inoculations à des lapins, il remarqua qu'il n'obtenait aucune infection lorsqu'il se servait de crachats ayant séjourné seulement dix minutes dans une salle d'inhalation dont la température dépassait 30°. Il essaya alors l'action directe de l'hydrogène sulfuré sur une émulsion de crachats, et constata que le passage de ce gaz neutralisait ce liquide essentiellement virulent. C'est la communication du docteur Niepce qui a fait naître dans mon esprit l'idée de ce travail; aussi ai-je commencé, comme lui, par essayer de détruire la virulence d'une émulsion de crachats. Le manuel opératoire de ces expériences diffère donc complétement de celui des expériences qui précèdent.

Des crachats contenant de très-nombreux bacilles ont servi à faire une émulsion répartie dans cinq flacons.

L'un de ces flacons a été mis à l'abri de tout contact avec l'hydrogène sulfuré. (Exp. XXVII.)

Le second a été exposé pendant cinq minutes à l'atmosphère d'une pièce où l'on préparait le gaz. (Exp. XXIII.)

Les troisième, quatrième et cinquième, ont été traversés pendant une minute, un quart d'heure et une heure, par un courant d'hydrogène sulfuré. (Exp. XXIV, XXV et XXVI.)

Après chaque opération, le contenu d'une seringue de Pravaz a été injecté dans la trachée d'un lapin. Avec tous les liquides exposés à l'hydrogène sulfuré, des accidents dyspnéiques très-graves se sont produits au moment de l'injection.

Les animaux ont été suivis au point de vue de la perte de poids.

Le sujet de l'exp. XXVII (émulsion franche de tout contact avec l'hydrogène sulfuré) est mort tuberculeux au 53e jour.

Le sujet qui avait été inoculé avec l'émulsion exposée à

l'atmosphère de la pièce est mort au 20e jour; mais il existait dans le poumon des lésions inflammatoires très-nettes, tandis que les lésions d'apparence tuberculeuse étaient loin d'être démontrées telles; d'autre part, cette bête était pleine.

Les trois autres lapins, tués au 69e jour, ont été reconnus sains.

Ces faits demandaient à être éclaircis par l'action sur les cultures. J'ai placé à l'étuve des tubes contenant des solutions aqueuses d'hydrogène sulfuré; mais, au bout d'une semaine, je me suis aperçu que non-seulement les cultures de ces tubes n'évoluaient pas, mais que toutes les cultures de l'étuve étaient entravées; la plupart d'entre elles furent même définitivement arrêtées. Le retard apporté à mes recherches par ce contre-temps et la difficulté d'une installation qui pût parer à ces inconvénients me firent renoncer complétement à l'emploi de l'hydrogène sulfuré. Je crois qu'on peut ajouter aux précautions énumérées pour la réussite d'une culture celle-ci : n'introduire dans la pièce de l'hydrogène sulfuré sous aucune forme.

Quoi qu'il en soit, la conclusion de ces expériences est la suivante : l'hydrogène sulfuré possède une action toxique *des plus énergiques* à l'égard du bacille des tuberculeux.

i). Hélénine (1). (Expériences XXVIII et XXIX.)

Ce corps est le seul, que je sache, dont l'action toxique sur le bacille de la tuberculose ait donné lieu à des recherches

(1) L'hélénine (*hélénol* des Allemands, camphre d'aunée), s'extrait de l'aunée (*inula helenium*). Elle a pour formule brute $C^{14} H^{9} O^{2}$; sa constitution chimique paraît la rapprocher du camphre ordinaire. On trouve l'hélénine dans le commerce en cristaux blancs, fins, soyeux, en forme d'aiguilles; odeur à peu près nulle, saveur très-amère. Elle fond à 72° et bout vers 280°. Elle est insoluble dans l'eau; très-soluble

analogues à celles qui constituent le fonds de ce travail. Il fut signalé et étudié en 1882 par M. de Korab (1), et la puissance de son action fit rapidement naître des espérances et des applications thérapeutiques apparemment exagérées.

M. de Korab cultive le bacille dans le sérum. Un cobaye ayant été rendu tuberculeux par inoculation et inhalation, on lui emprunta de petites masses tuberculeuses qui furent introduites dans dix tubes contenant le sérum stérilisé, et bouchés après qu'un peu d'hélénine eut été introduite dans trois d'entre eux. Tous ces tubes furent conservés pendant une semaine à la température de 37°, et, après ce laps de temps, l'inoculation prouva que les organismes des tubes qui contenaient de l'hélénine ne produisaient plus la tuberculose, tandis que les autres tubes la produisaient.

Cette expérience est assez vague. Je l'ai répétée (Expérience XXVIII), et j'ai vu qu'en effet des quantités minimes d'hélénine (3 milligrammes) suffisaient à empêcher le développement du bacille. Ici encore je me suis écarté du manuel opératoire habituel. Mais les sujets inoculés avec le contenu des tubes qui n'avaient reçu que 1 et 2 milligrammes d'hélénine sont devenus tuberculeux et sont morts au 29e et au 30e jour. Deux témoins étaient morts au 23e jour. Les six survivants de cette expérience, sacrifiés au 56e jour, ont été reconnus parfaitement sains.

Mais quelle est l'action de l'hélénine sur le bacille développé? Pour répondre à cette question, cinq tubes ont été mis en expérience (Expérience XXIX); après culture, ils ont reçu

dans l'alcool, dans l'éther et les essences. Sa solution alcoolique précipite par l'adjonction d'eau ; mais on obtient ainsi une émulsion très-complète, semblable à du lait.

(1) Communications à l'Académie des sciences de Paris. *Comptes rendus,* août 1882, pag. 342.

des solutions d'hélénine dont le titre variait du 1,000e au 4,000e. Cette fois, il y a eu disparition complète de la virulence. Au 33e jour, aucun sujet n'était mort ; sacrifiés, ils ont été trouvés sains.

Conclusions : l'hélénine a une action puissante pour empêcher le développement du bacille. Son action toxique à l'égard du bacille est très-énergique.

Ce corps m'ayant paru présenter un assez grand intérêt au point de vue thérapeutique, j'ai institué quelques expériences pour apprécier les doses toxiques par la voie hypodermique et par celle du tube digestif, ainsi que les grands effets physiologiques. Je les relate sous les numéros XXX, XXXI et XXXII. Ouelque incomplètes qu'elles soient, elles pourront servir à d'autres chercheurs. Il a fallu atteindre la dose de 15 centigrammes en une fois par la bouche pour produire la mort. Les actions qui paraissent les plus importantes sont : 1° l'action irritante sur les muqueuses digestive et naso-pharyngienne ; 2° l'action congestive sur le poumon ; 3° l'action hyposthénisante.

CHAPITRE V

VALEUR TOXIQUE DES AGENTS EMPLOYÉS SUR LE BACILLE. — REMARQUES GÉNÉRALES

L'installation et les grands résultats des expériences faites sont présentés dans le tableau ci-derrière (page 58). De la seule considération des chiffres consignés dans ce tableau il résulte que l'on peut classer les antiseptiques employés, au point de vue de leur action d'inhibition sur le développement du bacille, dans l'ordre suivant :

1° Iodure mercurique ;
2° Iode ;
3° Sublimé ;
4° Acide phénique ;
5° Créosote ;
6° Acide borique.

Au point de vue de leur puissance relative à détruire la virulence des cultures, toujours d'après le tableau, ils doivent être rangés comme suit :

1° Iodure mercurique ;
2° Sublimé ;
3° Hélénine ;
4° Thymol ;
5° Iode ;
6° Acide phénique ;
7° Acide borique.

TABLEAU SYNOPTIQUE

des Expériences relatives à l'action des antiseptiques sur le bacille

CORPS EMPLOYÉS	TUBES mis en expérienc. pour empêcher le développement	TUBES mis en expérienc. pour détruire la virulence	TUBES TOTAUX	ANIMAUX Inoculés	ANIMAUX Contaminés morts par progrès de la maladie	ANIMAUX Contaminés tués et reconnus tuberculeux	ANIMAUX tués et reconnus sains	ANIMAUX témoins	ANIMAUX TOTAUX	Époque moyenne de la mort	Époque où les survivants ont été tués	Nombre d'autopsies, y compris celles des témoins	TITRE DES SOLUTIONS pour empêcher le développement du bacille suffisant	TITRE DES SOLUTIONS pour empêcher le développement du bacille insuffisant	TITRE DES SOLUTIONS pour détruire la virulence suffisant	TITRE DES SOLUTIONS pour détruire la virulence insuffisant	NUMÉROS des EXPÉRIENCES	PAGES
Acide phénique..	2	6	8	6	1	0	5	0	6	41e j.	82e j.	6	600e	?	500e	600e	VIII et IX	67
Créosote.....	4		4	4	3	0	1	2	6	41e j.	78e j.	6	100e	200e			X	68
Acide borique....	5	4	9	9	5	1?	3	0	9	35e j.	66e et 76e j.	9	?	100e			XII et XIII	69
Chlor. mercurique	11	4	15	16	10	1	5	0	16	36e j.	77e j.	16	8000e	10000e	6000e	50e	XIV à XVIII	71
Iodure mercurique	9	5	14	23	5	0	18	0	28	47e j.	49e et 69e j.	28	41000e	42000e	35000e	8000e	XIX et XX	74
Thymol.....		2	2	2	0	0	2	0	2		70e j.	2			1484e	39000e	XI	69
Iode.....	6	6	12	12	1	0	11	0	12	37e j.	31e et 38e j.	12	17000e	?	1000e		XXI et XXII	75
Hydrog. sulfuré .				5	2	0	3	2	5	33e j.	69e j.	5				2000e	XXIII à XXVII	76
Hélénine.....	8	5	13	8	2	0	6	0	10	30e j.	56e et 33e j.	10	2mgr (1)	1mgr (1)	4000e	?	XXVIII et XXIX	80

(1) Pour l'hélénine, le titre de la solution employée dans le but d'empêcher le développement n'a pas été déterminé. Ce sont des quantités absolues de 1 à 4 milligr., qui ont été introduites dans les tubes.

Mais les considérations tirées de l'examen des chiffres ne sont pas les seules qui doivent nous arrêter; les résultats de quelques expériences, pour ne pas pouvoir être exprimés en unités et en dizaines, n'en sont pas moins importants. Ainsi, pour l'hélénine, il est impossible d'apprécier le degré de concentration du milieu de culture après introduction d'un milligramme d'hélénine dans le tube: en effet, si ce corps avait pu être dissous par un véhicule, ce dernier formant une masse d'environ 15 centimètres cubes, on aurait eu une solution au 15,000e ou à peu près; mais, le contenu du tube étant une masse gélatineuse, toute l'action de l'hélénine a dû s'exercer à la surface. Quoi qu'il en soit et, précisément à cause de l'insolubilité du corps, on peut admettre que son action est très-puissante, et je n'hésite pas à le classer parmi l'un des meilleurs agents à opposer au développement du bacille.

Pour l'hydrogène sulfuré, je n'ai pas pu, par les motifs indiqués page 54, déterminer les quantités suffisantes et insuffisantes à empêcher le développement du bacille et à détruire la virulence. Mais les expériences faites avec des émulsions de crachats (Exp. XXIII à XXVII), et surtout les accidents même qui m'ont obligé à renoncer à des recherches précises dans ce sens (voir page 53), établissent d'une manière certaine que ce corps possède la plus haute puissance toxique à l'égard du bacille, tant au point de vue de l'entrave qu'il apporte à son développement qu'au point de vue de la suppression de la virulence. Bien que cette puissance n'aille pas, d'après mes recherches, tout à fait aussi loin que le veut le docteur Niepce (1), elle n'en est pas moins très-considérable.

Je pense donc, en résumé, que les agents étudiés peuvent être classés dans l'ordre suivant, au point de vue de leur action sur le développement du bacille :

(1) *Loc. cit.*

1° Hydrogène sulfuré;
2° Iodure mercurique;
3° Iode;
4° Sublimé;
5° Hélénine (?);
6° Acide phénique;
7° Créosote;
8° Acide borique.

Et, au point de vue de leur puissance à détruire la virulence, dans l'ordre suivant :

1° Hydrogène sulfuré;
2° Iodure mercurique;
3° Sublimé;
4° Hélénine;
5° Thymol;
6° Iode;
7° Acide phénique;
8° Acide borique.

Un autre fait, qui ne saurait trouver place dans un tableau, résulte d'un coup d'œil d'ensemble jeté sur les expériences; c'est le suivant :

Les animaux inoculés avec des cultures traitées par des doses variables d'antiseptiques sont morts d'autant plus tard que la solution était plus concentrée, c'est-à-dire qu'elle se rapprochait plus de la concentration suffisante pour détruire la virulence.

Ce fait ne s'est pas produit avec une précision mathématique, cela va de soi. Cependant il nous a, pour ainsi dire, sauté aux yeux sans que nous le cherchions, dans une expérience (Exp. XIII) relative à l'acide borique; quatre solutions avaient été employées : au 300e, 200e, 100e et 50e.

La première mort, au 32e jour, est celle du sujet correspondant à la solution au 300e.

Seconde mort au 35e jour ; sujet correspondant à la solution au 200e.

Troisième mort au 46e jour ; sujet correspondant à la solution au 100e.

Enfin le sujet qui correspond à la solution du 50e vit encore au 66e jour, mais il est tuberculeux.

Dans les autres expériences la même chose se présente, bien que d'une manière moins nette : dans l'exp. XVII (le sublimé), la première mort est celle du sujet qui correspond à la solution au 12,000e ; la dernière, celle du sujet répondant à la solution au 8,000e. Pour la créosote et l'acide phénique, les faits sont identiques. Chaque fois qu'il y a eu une série un peu longue de décès, le fait a pu être constaté ; lorsqu'il n'a pas pu l'être, cela tenait à ce que les décès étaient très-peu nombreux (iodure mercurique).

Il semble donc que les antiseptiques exercent une action atténuante sur la virulence des cultures et que cette action va augmentant peu à peu avec la concentration des solutions, jusqu'à atteindre la centralisation complète du liquide virulent.

PIÈCES JUSTIFICATIVES

EXPÉRIENCE N° I

Lapin femelle adulte. — Poids avant l'expérience: 2 kil. 950

9 octobre 1884. — J'introduis dans la chambre antérieure de l'œil droit un fragment de tubercule cru pris sur le poumon d'une femme morte de tuberculose à l'Asile des aliénés (ce poumon a séjourné deux heures dans l'alcool à 90°).

13. — 5e jour. Poids : 2 kil. 960. La plaie de l'œil est complétement cicatrisée ; on voit sous la cornée un petit nodule blanchâtre de la grosseur d'une tête d'épingle ; le reste de l'œii est sain.

22. — 14e jour. Poids : 3 kil. 190. L'œil ne présente qu'une cicatrice linéaire.

30. — 22e jour. Poids : 3 kil. 260.

8 novembre. — 31e jour. Poids : 3 kil. 50 p. L'œil droit est un peu rouge.

20. — 43e jour. Poids : 2 kil. 940. L'œil présente une inflammation intense ; à l'angle interne une saillie qui, touchée avec une épingle, crève et laisse sourdre une grosse goutte de pus ; la saillie s'affaisse, ainsi que la cornée. Le pus, recueilli et examiné (procédé Ehrlich-Weigert), contient de nombreux bacilles.

30. — 53e jour. Poids : 2 kil. 750. L'œil va bien.

8 décembre.— 61e jour. Poids : 2 kil. 750. L'œil paraît sain.
10. — 63e jour. Mort dans la nuit du 9 au 10.

Autopsie. — Les poumons sont adhérents en arrière des deux côtés. Le poumon gauche présente dans son lobe supérieur une caverne de la grosseur d'un haricot, et plusieurs autres plus petites; on trouve des granulations disséminées dans toute la hauteur de l'organe. Poumon droit vivement congestionné ; granulations disséminées, mais moins nombreuses que du côté opposé ; pas de cavernes. Foie volumineux, pâle. Intestins, péritoine, œil opéré, sains.

EXPÉRIENCE N° II

Lapin femelle adulte. — Poids avant l'expérience : 3 kil. 50 gr.

9 octobre.— Injection dans la trachée du contenu purulent d'une petite caverne du poumon d'une femme morte à l'Asile, de tuberculose pulmonaire. Ce pus contient de nombreux bacilles.

13 octobre.— 4e jour. Va bien ; cicatrisation complète de la plaie trachéale. Poids : 3 kil. 70 gr.
22. — 14e jour. Poids : 3 kil. 150.
30. — 21e jour. Poids : 3 kil. 150.
8 novembre.— 30e jour. Poids : 3 kil. 010.
20. — 42e jour. Poids : 2 kil. 890.
30. — 52e jour. Poids : 2 kil. 810.
8 décembre.— 60e jour. Poids : 2 kil. 700.
15. — 67e jour. Poids (du cadavre) : 2 kil. 520.

Mort dans la nuit du 14 au 15 décembre. — *Autopsie* le 15 au matin : Les deux poumons surnagent dans leur ensemble ; mais les lobes moyens des deux côtés restent entre deux eaux,

lorsqu'ils sont détachés du reste. Poumon droit : tubercules disséminés dans toute la hauteur; pas de cavités. Poumon gauche, même état, mais tubercules moins confluents, sauf à la partie antérieure; en ce point la plèvre adhère au péricarde, qui présente les traces d'une vive inflammation, avec quelques nodosités de la grosseur d'une tête d'épingle, blanches et dures. Foie gras. Abdomen, rien à noter.

EXPÉRIENCE N° III

Lapin jeune. — Poids avant l'expérience : 1 kil. 800

11 novembre.—Injection dans le péritoine d'un centimètre cube d'eau distillée contenant des bacilles d'une première génération, cultivés pendant 30 jours dans le sérum de sang.

12. —2e jour. Va bien.

18. — 8e jour. Poids : 1 kil. 950.

25 —. 15e jour. Poids : 2 kil. 110.

6 décembre.— 27e jour.—Poids : 1 kil. 960.

15. — 36e jour. Poids : 1 kil. 980.

Le sujet est tué au 36e jour (section du bulbe).— *Autopsie :* Poumons sains. Foie gras. Péritoine couvert de tubercules; contient une petite quantité de liquide.

Un fragment de tubercules a servi à ensemencer des tubes, et les 2e et 3e générations de ces bacilles ont produit la tuberculose chez deux sujets des Expériences IX et XXII.

EXPÉRIENCE N° IV

Lapin jeune.— Poids avant l'expérience : 1 kil. 760

11 novembre. — Injection dans la trachée d'un c. c. d'eau distillée, contenant des bacilles cultivés pendant 30 jours dans la gélatine de viande.

13. — 3e jour. Va bien.

18. — 8e jour. Poids : 1 kil. 800.

25. — 15e jour. Poids : 1 kil. 850.

6 décembre. — 27e jour. Poids : kil. 750.

15. — 36e jour. Poids : 1 kil. 590.

Tué au 36e jour par section du bulbe. — *Autopsie :* Poumon droit fortement congestionné dans toute son étendue ; le long du bord antérieur et à la base, pleurésie, adhérences du poumon avec le diaphragme; en ce point, nodules blancs sous la plèvre. Poumon gauche congestionné ; pas de tubercules apparents. Foie blanc, très-gras, très-volumineux, pèse 360 gr. Péritoine : granulations sur la partie de cette membrane qui recouvre la face convexe du foie. Reins, autres organes abdominaux, sains.

EXPÉRIENCE N° V

Le 12 octobre, un petit fragment de poumon contenant des tubercules crus est introduit dans un tube bouché avec du coton. Le tout est porté et maintenu pendant une heure à 80°.

Ensemencement de deux tubes avec une parcelle de ce fragment. Ce qui reste est ensuite porté pendant une heure à 90°, et deux nouveaux tubes sont ensemencés ; enfin deux derniers tubes sont encore ensemencés après que le fragment a été porté pendant une heure à la température de l'ébullition.

30. — Les cultures des six tubes sont en pleine activité.

8 novembre. — Trois souris blanches sont inoculées (nos 65, 66 et 67) dans la trachée avec le contenu de trois tubes, pris chacun dans une série.

15 décembre.— Mort d'une souris (n° 66). — *Autopsie :* Lé-

sions tuberculeuses avancées dans les poumons. Foie blanc. Pas de tuberculose péritonéale.

Les deux autres animaux en expérience sont morts du 1er au 3 janvier ; bien qu'une négligence de notre part ait empêché l'autopsie, il paraît certain que ces animaux ont succombé aux progrès de la tuberculose.

EXPÉRIENCE N° VI

Pendant les nuits du 30 octobre au 1er décembre et du 1er au 2 décembre, un fragment de poumon a été exposé à l'air extérieur et est resté congelé pendant 48 heures. La température minima a été de — 7°.

Le 2 décembre, trois tubes sont ensemencés avec des parcelles de nodules extraits de ce poumon après dégel.

21. — Culture très-prospère dans les trois tubes.

22. — Bacilles très-nombreux dans deux de ces tubes. Inoculation du contenu du troisième à une souris blanche (injection dans la trachée).

30 janvier.— Mort de ce sujet. — *Autopsie :* Aspect lardacé du poumon gauche. A droite, infiltration tuberculeuse dans un lobe; les autres lobes sont légèrement enflammés. Cavité abdominale, rien à noter.

EXPÉRIENCE N° VII

Un tube ensemencé le 12 octobre, avec une parcelle de tubercule cru, présente le 3 novembre un état de prolifération avancé de son contenu.

A cette date, six souris blanches sont inoculées avec le contenu de ce tube par la voie trachéale :

1° Les deux premiers animaux avec le contenu tel quel ;

2° Le 3e avec ce contenu porté pendant une heure à la température de 60° ;

3° Le 4e avec ce contenu porté pendant trois quarts d'heure à 80° ;

4° Le 5e avec ce contenu porté pendant une heure à 90° ;

5° Le 6e avec ce contenu porté pendant une heure à 100°.

Le 7 décembre, mort du 3e sujet. *Autopsie :* Granulations miliaires disséminées dans les deux poumons. Foie gras. Péritoine sain.

9. — Mort du 1er et du 5e sujet. Le 1er (inoculé avec la culture franche de tout traitement) présente une tuberculose avancée dans les deux poumons ; cavernules à droite. Péritoine envahi par des granulations et enflammé dans toute son étendue. Le 5e (inoculé avec la culture portée à 90°) : lésions identiques du poumon ; autres organes sains.

13.— Mort du 2e sujet. *Autopsie:* Cavernules des deux côtés dans le poumon. Foie gras. Péritoine sain.

18. — Mort du n_0 5. *Autopsie :* Congestion vive des deux poumons; aspect carnifié, lardacé, du poumon gauche ; granulations disséminées à droite. Foie, péritoine, sains.

EXPÉRIENCE N° VIII

Deux tubes ensemencés le 2 octobre, et contenant des solutions phéniquées au 100e et au 500e, ont présenté, le 22 octobre, le 6 novembre et le 10 novembre, un état de stérilité manifeste, pendant que dix autres tubes placés dans les mêmes conditions contenaient des cultures très-prospères.

EXPÉRIENCE N° IX

Six tubes contenant une deuxième génération de bacilles cultivés pendant 56 jours (la deuxième génération datant de 24 jours) sont traités par les solutions d'acide phénique au 100e, 200e, 300e, 400e, 500e et 600e. Après 48 heures de contact du liquide avec la culture, six souris blanches sont inoculées par la voie trachéale.

Un de ces animaux meurt le 11 janvier, 41 jours après l'inoculation : c'est celui qui a reçu le contenu du tube traité par la solution au 600e. A l'autopsie, on trouve une caverne dans le poumon droit et des granulations blanchâtres soulevant la plèvre du côté gauche.

Les cinq autres souris ne présentaient rien d'anormal au 82e jour. A cette date, elles sont tuées. L'autopsie est faite et les organes, tant thoraciques qu'abdominaux, sont reconnus sains.

EXPÉRIENCE N° X

Quatre cultures sont ensemencées et reçoivent en même temps des solutions de créosote de goudron du hêtre, aux titres suivants : 100e, 200e, 300e et 400e. Après 24 jours de séjour à l'étuve, ces milieux sont injectés dans la trachée de quatre souris blanches; deux témoins.

Deux de ces animaux meurent au 38e jour: ce sont ceux qui ont reçu les produits mis en contact avec les solutions au 400e et 300e.

Le premier présente une inflammation généralisée du poumon gauche et une caverne dans le poumon droit.

Le second a ses poumons farcis de tubercules; une petite

caverne sous la plèvre communiquant avec la cavité pleurale et un peu de pus dans cette cavité.

Le troisième, celui qui a reçu la solution au 200e, meurt au 44e jour. Les deux poumons sont tuberculeux; granulations disséminées dans toute la hauteur.

Seul, celui de ces animaux qui a reçu la solution au 100e résiste et se porte bien. Sacrifié 78 jours après l'injection, il ne présente aucune altération de ses organes. Les deux témoins sacrifiés le même jour sont reconnus sains.

EXPÉRIENCE N° XI

Deux tubes contenant une seconde génération cultivée *in vitro* pendant 61 jours (la seconde génération datant de 21 jours) sont additionnés, l'un de 4 c. c. d'une solution aqueuse saturée à froid de thymol en cristaux ; le second, du même liquide étendu de son volume d'eau.

Après 48 heures de contact, ces liquides sont injectés par la trachée à deux souris blanches.

Ces deux sujets ont vécu 70 jours sans présenter aucun trouble.

A ce terme, ils ont été sacrifiés. L'autopsie, faite avec soin, n'a révélé aucune altération dans les viscères.

EXPÉRIENCE N° XII

Cinq tubes qui viennent d'être ensemencés reçoivent les solutions suivantes d'acide borique : 100_e, 200e, 300e, 400e, 500e.

Après 21 jours de séjour à l'étuve, le contenu des tubes est injecté à 5 souris blanches.

La première mort survient le 30e jour : c'est le sujet qui a reçu la solution au 100e.

Les deux poumons sont envahis par une vive inflammation ; à droite, on voit à la coupe quelques nodules (1) dans le parenchyme. Les autres organes sont sains.

La seconde mort survient au 44e jour : c'est le sujet qui a reçu la solution au 400e. Les poumons sont adhérents aux parois des deux côtés ; le parenchyme pulmonaire se laisse déchirer et l'on voit sourdre du pus à la coupe. Le péritoine est sain.

Les autres sujets en expérience continuent à se bien porter. Sacrifiés au 76e jour, ils sont reconnus sains.

EXPÉRIENCE N° XIII

Le 12 novembre, j'introduis dans quatre tubes où des bacilles sont cultivés depuis trente jours les solutions suivantes d'acide borique : 50e, 100e, 200e, 300e.

Après quarante-huit heures de contact entre la solution et la culture, cette dernière est inoculée par la trachée à quatre souris blanches.

Au 32e jour meurt le sujet qui a reçu le virus traité par la solution au 300e. — *Autopsie :* Poumon gauche en bouillie, droit vivement enflammé.

Celui qui a reçu la solution au 200e meurt le 55e jour. Les poumons sont farcis de granulations et comme carnifiés des deux côtés ; liquide louche dans la plèvre.

Au 46e jour, mort du sujet qui a reçu la solution au 100e. Poumons creusés de cavernules aux deux sommets. Péritoine sain.

Au 66e jour, le dernier sujet en expérience est tué et ouvert.

(1) Ces nodules ont été ensemencés dans deux tubes, mais le milieu de culture s'est altéré dès le 3e jour.

Le poumon, très-enflammé et adhérent à la base, présente aux deux sommets une fonte avancée du parenchyme. Le foie est blanchâtre et mou. Le péritoine paraît sain.

EXPÉRIENCE N° XIV

Deux tubes ensemencés le 12 octobre et contenant des solutions de sublimé au 5,000e et au 20,000e ont présenté le 2 novembre : le premier, un état de stérilité manifeste; le second, un développement normal de la culture.

EXPÉRIENCE N° XV

Lapin adulte.— Poids avant l'expérience : 2 kil. 110.

11 novembre. — Injection dans la trachée d'un centimètre cube d'eau distillée, mélangée au liquide d'une culture d'un tube où l'on a introduit, en même temps que des produits tuberculeux, deux centimètres cubes d'une solution de sublimé au vingt-millième. Le tout a été cultivé pendant 20 jours.

13 novembre. — 3e jour : Va bien.
18 — 8e jour. Poids : 2 kil. 150.
25 — 15e jour. Poids : 2 kil. 200.
6 décembre.— 27e jour. Poids : 2 kil. 200.
15 — 36e jour. Poids : 2 kil. 200.

Tué le 15 décembre par section du bulbe.— *Autopsie:* Congestion pulmonaire de deux tubes moyens. Ganglions bronchiques très-volumineux; l'un d'eux contient une masse blanche, molle, d'aspect caséeux. Foie, péritoine, reins, rien à noter.

EXPÉRIENCE N° XVI

Lapin jeune.— Poids avant l'expérience : 1 k. 590

11 novembre. — Injection dans la trachée d'un c. c. d'eau

tillée, contenant une petite quantité de liquide de culture d'un tube où l'on a introduit, en même temps que des produits tuberculeux, deux c. c. d'une solution de sublimé au cinq-millième. Cette culture a 31 jours de date.

13 novembre. — 3e jour. Va bien.
18 — 8e jour. Poids : 1 kil. 650.
25 — 15e jour. Poids : 1 kil. 710.
5 décembre. — 27e jour. Poids : 1 kil. 750.
15 — 36e jour. Poids : 1 kil. 900.

Le sujet est tué le 15 décembre. Les organes thoraciques et abdominaux sont reconnus sains.

EXPÉRIENCE N° XVII

Dans sept tubes ensemencés, on introduit les solutions suivantes de sublimé : 6,000e, 8,000e, 9,000e, 10,000e, 12,000e, 13,000e, 14,000e. Ces tubes sont placés à l'étuve pendant 23 jours. A cette date, leur contenu est injecté par la trachée à quatorze souris blanches, chaque tube servant à inoculer deux animaux.

Au 32e jour, première mort: c'est l'un des deux sujets qui ont reçu le contenu du tube renfermant le sublimé au 12,000e. L'autopsie montre des poumons enflammés et farcis de tubercules crus. Le péritoine n'est pas indemne ; il est enflammé et présente un pointillé blanchâtre.

Au 33e jour, mort d'un des deux sujets qui ont reçu la solution au 14,000e. Lésions tuberculeuses étendues aux deux poumons, mais peu avancées, à l'autopsie.

Le même jour, mort du sujet qui a reçu la solution au même titre. Inflammation vive du poumon droit ; aspect carnifié du gauche; nodules blancs disséminés.

Au 35e jour, mort du sujet qui a reçu la solution au 13,000e.

Poumons très-vivement congestionnés des deux côtés; à droite, on trouve un commencement de fonte du parenchyme, formant de petites cavernules.

Au 36e jour, mort du sujet qui a reçu la solution au 12,000e. Poumon gauche petit, ratatiné, comme desséché; droit vivement congestionné, mais ne présente ni néoplasmes apparents, ni perte de substance. Cœur sain. Péritoine contient une petite quantité de liquide citrin; ne parait pas enflammé.

A la même date meurt le second sujet ayant reçu la solution au 13,000e. Les poumons sont congestionnés; à la coupe on voit sourdre du pus. Pas de cavernes.

A la même date meurt l'un des sujets qui ont reçu la solution au 10,000e. Il présente une cavernule dans le poumon gauche et une inflammation généralisée de cet organe.

Au 41e jour, mort du second sujet ayant reçu la solution au 10,000e. Cavernule remplie de pus dans le poumon gauche; poumon droit adhérent. Ce pus, examiné au microscope après coloration par la méthode Ehrlich Weigert, présente de nombreux bacilles.

Au 43e jour, mort d'un sujet ayant reçu la solution au 9,000e. A l'autopsie, petites cavernes des deux côtés dans le poumon. Pleurésie et adhérences.

Les autres sujets de cette expérience continuent à se bien porter. Sacrifiés et ouverts au 76e jour après l'inoculation, ils ne présentent aucune altération d'organe à l'examen le plus attentif.

EXPÉRIENCE N° XVIII

Le 12 novembre, j'introduis dans quatre tubes où des bacilles sont cultivés depuis trente jours les solutions suivantes de sublimé: 6,000e, 8,000e, 10,000e, 12,000e. Après quarante-huit

heures de contact, le milieu de culture est injecté par la voie trachéale à quatre souris blanches.

Au 33e jour après l'inoculation meurt le sujet qui a reçu le virus traité par la solution au 1,000e. *Autopsie:* Inflammation généralisée du parenchyme pulmonaire des deux côtés, marquée surtout à droite. Autres organes sains.

Au 34e jour meurt le sujet qui a reçu la solution au 1,2000e. Le poumon droit contient des granulations grises disséminées; il est carnifié. Le gauche est sain. Péritoine contient un peu de liquide.

Au 38e jour meurt le sujet ayant reçu la solution au 8,000e. Son poumon est le siége d'altérations tuberculeuses déjà avancées ; cavernules ; pus dans la plèvre.

Le sujet restant a survécu jusqu'au 78e jour après l'inoculation ; tué et ouvert à cette date, il n'a présenté aucune altération de ces organes.

EXPÉRIENCE N° XIX

Neuf tubes ensemencés reçoivent, au moment de leur ensemencement, les solutions suivantes d'iodure mercurique : 30,000e, 35,000e, 37,000e, 38,000e, 39,000e, 40,000e, 41,000e, 42,000e ; 43000e. Ces tubes sont ensuite placés à l'étuve.

Après 22 jours de culture, ces tubes sont retirés à l'étuve, et leur contenu est injecté par la trachée à 18 souris blanches ; le contenu de chaque tube sert à inoculer deux animaux.

Au 41e jour, premier décès : c'est un des deux sujets qui ont reçu le contenu du tube additionné de la solution au 42,000e.—*Autopsie :* Pus dans la plèvre gauche ; poumon de ce côté réduit en bouillie. Poumon droit, congestion par plaques à la périphérie. Péricardite. Péritoine sain,

Au 50e jour, deuxième décès ; le sujet a reçu le contenu du tube où se trouvait la solution au 43,000e. *Autopsie :* Cavernes

dans le poumon gauche; cavernules à droite. Péritoine sain.

Au 51e jour meurt le deuxième sujet ayant reçu le contenu du même tube.— *Autopsie :* Ulcérations profondes du parenchyme pulmonaire des deux côtés. Le péritoine présente des granulations nombreuses, une vive inflammation et un peu de liquide citrin épanché dans sa cavité.

Les quinze survivants continuent à se porter bien. Ils sont sacrifiés et ouverts au 69e jour après l'inoculation. Aucune altération à noter dans les organes thoraciques ou abdominaux.

EXPÉRIENCE Nº XX

Cinq tubes présentant une belle culture de 28 jours de date reçoivent les solutions suivantes d'iodure mercurique : 30,000e, 32,000e, 35,000e, 39,000e, 41,000e.

Après un contact de 48 heures, le contenu des tubes est injecté à cinq souris.

Au 33e jour, mort du sujet qui a reçu la solution au 39,000e. *Autopsie:* Inflammation vive généralisée des deux poumons ; le tissu est dur et charnu. Péritoine sain.

Au 36e jour, mort du sujet qui a reçu la solution au 41,000e. *Autopsie :* Petites cavernes dans le poumon droit; gauche, congestion intense. Le pus des cavernules contient des bacilles.

Au 49e jour, les survivants sont sacrifiés et tous trois reconnus parfaitement sains.

EXPÉRIENCE No XXI

Six tubes à culture sont ensemencés et additionnés de solutions d'iode à concentration décroissante : 1,000e, 2,000e,

3,000e, 4,000e, 5,000e; eau iodée (17,000e). Ils sont ensuite placés à l'étuve.

Après 21 jours de culture, les liquides contenus dans les tubes sont injectés par la trachée à six souris.

Après 31 jours, aucun de ces animaux n'avait succombé. Pressé par le temps, nous les avons tués. L'autopsie ne nous a montré que des organes parfaitement sains.

EXPÉRIENCE N° XXII

Six tubes ont été ensemencés avec une troisième génération de bacilles obtenus par culture d'une granulation recueillie sur un lapin rendu tuberculeux ; ces bacilles ont 63 jours de culture. La dernière culture a 23 jours ; les deux premières 20 jours. Ces tubes sont retirés de l'étuve et reçoivent les solutions suivantes d'iode : 1,000e, 2,000e, 3,000e, 4,000e, 5,000e; eau iodée (17,000e).

Après 48 heures de contact, le liquide est injecté par la trachée à six souris.

Au 37e jour, mort du sujet qui a reçu le contenu du tube traité par l'iode au 5,000e. — *Autopsie :* Ulcérations nombreuses, mais assez peu étendues, du parenchyme pulmonaire à droite. A gauche, un peu de congestion. Péritoine sain.

Au 38e jour, les cinq sujets restants sont sacrifiés et ouverts. Tous, sauf celui qui a reçu le contenu du tube traité par l'iode au millième, présentent des altérations plus ou moins profondes du poumon. Chez celui qui a reçu l'eau iodée, il existe des cavernes et un peu de péritonite.

EXPÉRIENCE N° XXIII

Lapin femelle adulte.— Poids avant l'expérience : 3 kil. 250 gr.

15 octobre. — Injection dans la trachée d'un c. c. d'une

émulsion de crachats provenant d'un malade tuberculeux de l'Hôpital général (St-Charles, 36). Les crachats viennent d'être expectorés ; ils contiennent de nombreux bacilles : l'émulsion a été exposée pendant cinq minutes environ à l'atmosphère d'une pièce où l'on préparait de l'hydrogène sulfuré.

16 octobre. — 2e jour. Va bien.

24. — 10e jour. Poids : 3k,360. Cette bête paraît être pleine.

30. — 16e jour. Poids : 3k,410.

3 novembre.— 20e jour. Mort. Poids : 3k,460.— *Autopsie* une heure après la mort : Pleurésie par plaques sur les plèvres pariétale et viscérale des deux côtés. Poumon droit fortement congestionné dans toute sa hauteur ; petites granulations blanchâtres faisant saillie sous la plèvre. A la coupe, on retrouve ces granulations disséminées çà et là, dans le lobe supérieur surtout. Poumon gauche, congestion du lobe inférieur ; pas de granulations. Le poumon droit ne surnage pas.

Autres organes, thoraciques et abdominaux, sains. Dix embryons dans l'utérus.

EXPÉRIENCE N° XXIV

Lapin adulte. — Poids avant l'expérience : 2 kil. 920 gr.

15 octobre. — Injection dans la trachée de la même quantité de la même émulsion que dans l'expérience n° 23 ; mais ce liquide a été soumis pendant une minute à un courant d'hydrogène sulfuré. Aussitôt l'injection faite, syncope, résolution complète, perte de la sensibilité cornéenne, arrêt de la respiration. Respiration artificielle pendant quelques secondes. L'animal revient à lui, et une minute après il court.

16 octobre. — 2e jour. Va bien.

24 — 10e jour. Poids : 3 kil. 025.

30 — 16e jour. Poids : 3 kil. 100.

8 novembre. — 25e jour. Poids : 3 kil.
20 — 37e jour. Poids : 2 kil. 720.
30 — 47e jour. Poids : 2 kil. 900.
8 décembre. — 55e jour. Poids : 2 kil. 995.
15 — 62e jour. Poids : 3 kil.
22 — 69e jour. Poids : 3 kil. 150.

A cette date l'animal est tué, ouvert et reconnu sain. Les poumons présentent un aspect normal ; la trachée ne porte aucune trace de l'ouverture pratiquée pour l'expérience.

EXPÉRIENCE N° XXV

Lapin adulte. — Poids avant l'expérience : 2 kil. 700.

Injection dans la trachée de la même quantité du même liquide qui a servi aux expériences 23 et 24; mais ce liquide a été traversé au préalable par un courant d'hydrogène sulfuré pendant un quart d'heure. Au moment de l'injection, syncope, comme dans l'expérience 24, avec quelques mouvements convulsifs, de la toux et un éternuement à la fin de la syncope.

16 octobre. — 2e jour. Va bien.
24 — 10e jour. Poids : 2 kil. 690.
30 — 16e jour. Poids : 2 kil. 720.
8 novembre. — 25e jour. Poids : 2 kil. 600.
20 — 37e jour. Poids : 2 kil. 520.
30 — 47e jour. Poids : 2 kil. 550.
3 décembre. — 55e jour. Poids : 2 kil. 585.
22 — 69e jour. Poids : 2 kil. 610.

A cette date l'animal est tué, ouvert et reconnu sain. Poumon, bronches, organes abdominaux : rien à noter.

EXPÉRIENCE No XXVI

Lapin adulte. — Poids avant l'expérience : 2 kil. 440 gr.

15 octobre.—Injection dans la trachée de la même quantité de l'émulsion qui a servi aux expériences 23, 24, 25, ce liquide soumis pendant une heure à un courant d'hydrogène sulfuré. Syncope très-grave au moment de l'injection; convulsions, puis coma, durant une dizaine de minutes; respiration artificielle; retour très-lent de la respiration normale et de la sensibilité. Une heure plus tard, est remis et court.

16 octobre.— 2e jour. Va bien.
24 — 10e jour. Poids : 2 kil. 690.
30 — 16e jour. Poids : 2 kil. 720.
8 novemb.—25e jour. Poids : 2 kil. 600.
20 — 37e jour. Poids : 2 kil. 520.
30 — 47e jour. Poids : 2 kil. 550.
8 décemb.—55e jour. Poids : 2 kil. 585.
22 — 69e jour. Poids : 2 kil. 610.

A cette date, l'animal est tué et l'autopsie est faite. L'animal était parfaitement sain.

EXPÉRIENCE N° XXVII

Lapin jeune.— Poids avant l'expérience : 1 kil. 850 gr.

16 octobre.—Injection dans la trachée de la même quantité du même liquide qui a servi aux expériences 23, 24, 25 et 26, mais franc de toute exposition à l'hydrogène sulfuré. Rien à noter au moment de l'injection.

24 octobre. — 8e jour. Poids : 1 kil. 935.
30 — 14e jour. Poids : 1 kil. 950.

8 novembre. — 23e jour. Poids : 2 kil. 010.
20 — 35e jour. Poids : 2 kil. 080.
30 — 45e jour. Poids : 2 kil. 110.
8 décembre. — 53e jour. Poids : 2 kil. 175.
10 — Mort survenue pendant que l'animal se débattait, tandis qu'on cherchait à le saisir, et accompagnée d'une légère hémorrhagie nasale.

Bien qu'ayant gagné en poids, cet animal peut être considéré comme ayant beaucoup dépéri; car, de gras il est devenu très-maigre, et l'augmentation de poids doit être attribuée à la seule croissance.

Autopsie immédiatement après la mort: Poumons farcis de tubercules ; grosse caverne à gauche, pleine de sang et de pus ; sang dans les bronches. Après lavage de la caverne, on voit le vaisseau qui a fourni le sang ; il se laisse facilement déchirer. Foie gras. Autres organes abdominaux, rien à noter.

EXPÉRIENCE N$_o$ XXVIII

Huit tubes reçoivent, au moment de l'ensemencement et par séries de deux, 1, 2, 3 et 4 milligrammes d'hélénine sèche, pulvérulente.

Après 24 jours de culture, le contenu de ces tubes est injecté à huit souris blanches (voie trachéale).

Au 29e jour meurt un sujet : c'est un de ceux qui ont reçu la culture contenant 2 milligrammes d'hélénine. — *Autopsie :* Poumon droit adhérent dans toute son étendue ; présente de petits nodules blanchâtres disséminés, très-nombreux.

Au 30e jour meurt un second sujet ; il a été inoculé avec la culture contenant un milligramme d'hélénine. *Autopsie :* — Poumons très-vivement enflammés des deux côtés ; tubercules crus disséminés. Un peu de péritonite.

Deux témoins inoculés avec une culture de même date et de même origine, franche de tout contact avec aucun agent chimique, étaient morts tous les deux au 23e jour avec une tuberculose généralisée.

Au 56e jour, les six survivants sont en parfaite santé. Ils sont tués; l'autopsie ne révèle aucune altération organique.

EXPÉRIENCE N° XXIX

Cinq tubes, contenant une troisième génération de bacilles cultivés pendant 81 jours reçoivent les solutions suivantes d'hélénine (1) : 1,000e, 1,500e, 2,000e, 3,000e, 4,000e.

Après 48 heures de contact, le contenu des tubes est injecté par la trachée à cinq souris blanches.

Au 33e jour, aucune mort n'était survenue. Les animaux sont sacrifiés. Aucune lésion pulmonaire, même la plus légère, chez ces sujets. Chez celui qui a reçu la solution au 4,000e, le foie est blanc, mou et paraît atteint de dégénérescence graisseuse; les autres organes, tant abdominaux que thoraciques, sont sains.

EXPÉRIENCE N° XXX

Lapin adulte très-vigoureux, pesant 3 kil. 200. — Pouls, 130. R., 44. Temp. rect., 38°6

4 janvier, matin. — Injection hypodermique de 2 centigr. d'hélénine en solution dans 1 cent. cube d'alcool. Rien au moment de l'injection, rien pendant la journée. L'animal va, vient et mange. — Soir : Pouls, 136 ; Resp., 36; Temp., 38°5.

(1) L'hélénine étant insoluble dans l'eau, force nous a été d'avoir recours à une solution alcoolique.

5 janvier et jours suivants. — État normal.

10, matin. — Pouls, 128; Resp., 36; Temp. rect., 38°. Injection hypodermique de 6 centigrammes d'hélénine en solution dans 3 c. c. d'alcool, en trois fois, de trois en trois heures : 9 h., 12 h. et 3 h. — Soir : Pouls, 140; Resp., 36; Temp. rect., 38°1.

11, matin. — Pouls, 130; Resp.; 40; Temp. rect., 38°. — Soir : Pouls, 140 ; Resp., 40 ; Temp. rect., 38°2. L'animal va, vient et se nourrit bien.

Jours suivants, rien à noter.

EXPÉRIENCE N° XXXI

Même lapin

20 janvier. — A 7 h. matin, je fais ingérer par la bouche à ce lapin 5 centigrammes d'hélénine dans 5 c. c. d'alcool. Rien au moment de l'ingestion.

7 h. 30. — Un peu d'affaissement physique.

8 h. — Rien d'anormal. Pouls, 136.

21 janvier, matin.—Pouls, 130; Resp., 56; Temp. rect., 38°5. Conjonctivite à droite. — Soir : Pouls, 144 ; Resp., 56. Temp. rect., 38°4.

22 janvier, matin.—Pouls, 130; Resp,, 40 ; Temp. rect., 39°. — Soir : Pouls, 138 ; Resp., 40 ; Temp. rect., 38°9. Cet animal va, vient, mange et boit comme d'habitude.

23 janvier et jours suivants. — Disparition de la conjonctivite et retour complet à la santé.

EXPÉRIENCE N° XXXII

Même lapin

Le 8 février, à 7 heures matin, je lui fais ingérer par la

bouche 15 centigrammes d'hélénine dissous dans 7 c. c. d'alcool.

8 h. — Affaissement physique assez marqué.

10 h. — L'animal est très-affaissé; il ne cherche plus à s'échapper; il a l'air de souffrir.

5 h. soir. — Gêne marquée de la respiration; inspiration difficile. Yeux larmoyants. Pouls, 120; Resp. 56; T. rect., 39°.

9 février, matin.— Cet animal est très-atteint. Respiration haletante, inspiration pénible et par effort. Inflammation vive de la muqueuse des ailes du nez. Affaissement marqué. Resp., 60. Pouls, 156; T. rect., 39°4.

Soir : T. rect., 39° (?)

10. — Aggravation de tous les symptômes énumérés. Diarrhée. T. m., 39°4. T. s., 39°9.

11.— Même état, avec diarrhée noirâtre très-liquide. Mort à 1 h. soir.

Autopsie immédiate. — Poumons : gauche, hépatisation rouge étendue à tout l'organe; droit, même état, sauf un lobe inférieur qui est seul à peu près sain. Les portions hépatisées ne surnagent pas. Cœur gorgé de sang noir.

Intestins remplis de sang. Ce sang provient de l'estomac, où l'on trouve une large plaque d'inflammation occupant toute la face antérieure de cet organe, et par endroits de petites pertes de substance; ces ulcérations, au nombre d'une vingtaine, ont des dimensions variant entre une lentille et une tête d'épingle. Reins paraissent sains.

CONCLUSIONS

I. Le bacille de la tuberculose peut être cultivé.

II. Le milieu de culture le plus favorable et le plus commode est le sérum de sang stérilisé.

III. La température la plus favorable au développement du bacille est celle de 37° à 38°.

IV. Le développement s'arrête au-dessus de 41° et au-dessous de 32°.

V. Les parties du milieu de culture envahies par le développement du bacille sont virulentes.

VI. Le bacille transporté et développé successivement dans plusieurs cultures emporte avec lui les caractères d'un agent virulent.

VI. La virulence de cet agent peut être démontrée par l'inoculation à des animaux et la production d'une tuberculose locale ou généralisée, très-souvent mortelle à bref délai.

VII. Les lésions tuberculeuses sont, en règle très-générale, plus marquées dans les organes primitivement atteints par l'inoculation.

VIII. Le bacille paraît jouer un rôle pathogénique dans la production de la tuberculose.

IX. Ce fait est incontestable pour la tuberculose expérimentale des animaux.

X. Il n'est pas démontré que le bacille soit le seul agent de la transmission de la tuberculose.

XI. Le développement du bacille dans une culture peut être entravé par des agents physiques et chimiques.

XII. Les agents chimiques étudiés ont une valeur très-variable, d'après laquelle ils peuvent être classés.

XIII. Ce classement n'est pas le même que celui que l'on obtient lorsqu'on étudie l'action de ces corps sur d'autres organismes inférieurs.

XIV. Le bacille s'étant développé dans une culture et ce milieu étant devenu virulent, on peut faire disparaître la virulence par l'application d'agents chimiques.

XV. L'ordre dans lequel il convient de ranger les agents étudiés, 1° au point de vue de leur action sur le développement du bacille, 2° au point de vue de leur action sur le bacille développé ; cet ordre, dis-je, n'est pas le même dans les deux cas.

XVI. Il faut toujours, pour détruire la virulence d'une culture, une dose plus forte du même agent que pour empêcher son développement.

XVII. De tous les agents passés en revue, l'hydrogène sulfuré paraît exercer l'action la plus énergique, tant au point de vue de l'entrave apportée au développement du bacille qu'au point de vue de la destruction de la virulence.

XVIII. Le contact direct de cet agent avec la muqueuse pulmonaire présente de grands dangers pour le sujet en expérience.

XIX. Une température de 100° appliquée pendant une heure ne détruit pas toute vitalité dans le germe.

XX. Il en est de même d'une température de —7°.

XXI. L'acide phénique au 600e empêche le développement du bacille. La virulence est détruite par une solution au 500e.

XXII. La créosote au 100e empêche le développement.

XXIII. L'acide borique au 50e détruit la virulence.

XXIV. Le sublimé au 8,000e empêche le développement ; au

10,000e, il ne l'empêche pas. Pour détruire la virulence, la concentration doit atteindre le 6,000e; au 8,000e, elle est insuffisante.

XXV. L'iodure mercurique empêche le développement au 41,000e, au 43,000e il ne l'empêche pas; il détruit la virulence au 35,000e, au 39,000e il ne la détruit pas.

XXVII. L'eau iodée (17,000e) empêche le développement du bacille. La virulence disparaît par l'application d'une solution au 1,000e, la solution au 2,000e restant inactive.

XXVIII. L'hélénine exerce une action très-énergique, tant au point de vue de l'arrêt apporté au développement qu'au point de vue de la destruction des propriétés virulentes d'une culture.

XXIX. Les antiseptiques paraissent exercer d'une manière générale une action atténuante sur la virulence des cultures. Cette action paraît augmenter peu à peu avec la concentration des solutions employées, jusqu'au moment où elle réalise la neutralisation complète du liquide virulent.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (1)

Magnin. *Les Bactéries*. Thèse d'agrégation. Paris, 1878.

Gosselin et Bergeron. *Valeur relative des antiseptiques*. Comptes rendus Ac. des sc. 1879. N^{os} 13 et 14.

Kuhn. *Ein Beitrag zur Biologie der Bacterien*. Dorpat, 1879.

N. Jalan de la Croix. *Das Verhalten der Bacterien des Fleisch-Wassers gegen einige Antiseptica*. Arch. fur exp. Pathologie. 1881.

R. Koch. *Dic Ætiologie der Tuberkulose*. Mittheilungen aus dem K. K. Gesundheitsamte. 1882. Vol. 1.

R. Koch. *Ueber desinfection*. Même volume.

Balmer et Frœntzel. *Ueber das Verhalten der Tuberkelbacilli im Auswurf, wœhrend des Verlauf der Lungenschwindsucht*. Berl. Klin. Wochenschrift. 1882. N° 45.

Marcus et Pinet. *Action de quelques substances sur les bactéries de la putréfaction*. Comptes r. de la Soc. de biol. 18 nov. 1882.

Gabbett. *Note sur la vitalité du bacille de Koch*. Lancet, 9 déc. 1882.

H. Martin et J. Parrot. *Recherches expérimentales ayant pour but de transformer le tubercule vrai ou infectieux en corps étranger sous l'influence de réactifs divers*. Revue de Médecine, 1882, p. 905, et 1883, p. 809.

Hiller. *Verhandlungen des zweiten Congresses zu Wiesbaden*. 1883.

Buchner. *Ætiologie, Therapie und Prophylaxis der Lungentuberkulose*. Centralblatt für klin. Medicin. 1883, N° 25.

Fraentzel. *Verhandlungen des zweiten Congresses zu Wiesbaden*. 1883.

Albrecht. *Applications de l'oxygène aux lapins tuberculeux*. Deutsch med. Wochenschrift. 1883. N° 29.

Lajoue. *Contagion de la tuberculose*. Thèse Nancy. 1883. N° 166.

P. Miquel. *Les Organismes vivants de l'atmosphère*. Thèse Paris. 1883.

Debove. *Cliniques de l'hôpital de la Pitié*. Semaine médicale. Août 1883.

Falk. *Beitrag zur Impf-Tuberkulose*. Berl. klin. Wochenschrift. 10 déc. 1883.

Vignal. *Permanence des bacilles dans les crachats des phthisiques*. Société de biologie. 15 déc. 1883.

(1) Ne sont consignées dans cet index que les publications touchant la vitalité du bacille de la tuberculose, ou des bacilles en général.

Kempner. *Traitement de la tuberculose par l'arsenic.* Comptes rendus de la Soc. de méd. de Berlin. 21 janvier 1884.

Pictet et Yung. *Résistance des bacilles au froid.* Comptes rendus Ac. des sc. 24 mars 1884.

Du Cazal et Zuber. *Le Microbe de la tuberculose.* Revue des sc. méd. 1884. Tome XII, p. 344.

Hugueny. *Du Bacille de la tuberculose.* Thèse Nancy 1884. N° 164.

Henry Green. *Leçons sur le bacille de la tuberculose,* British med. Journal. Février 1884.

Arloing, Cornevin et Thomas. *Recherches sur le charbon symptomatique.* Revue de médecine, sept. nov. 1883 et janvier 1884.

Bouley. *La Nature vivante de la contagion.* Paris, 1884.

Niepce. *Communication* à l'Ac. de médecine. Bulletin du 29 janvier 1884.

Mairet. Contagion de la tuberculose. *Montpellier médical* 1884.

Germain Sée. *La Phtisie bacillaire des poumons.* Paris 1884.

Vu et bon à imprimer :
Le Doyen,
J. BENOIT.

Vu :
Le Président censeur,
GRASSET.

Vu et permis d'imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie,
Le Doyen de la Faculté de droit, délégué,
VIGIÉ.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 5

Première partie. — *Historique.* — Expériences de Koch. Tentatives faites pour détruire le bacille. Applications à la thérapeutique 13

Deuxième partie. — *Recherches personnelles* 23

CHAPITRE I. — Culture du bacille. Inoculations. Résultats 24

CHAP. II. — Moyens employés pour empêcher le bacille de se développer 34

CHAP. III. — Moyens employés pour détruire la virulence 42

CHAP. IV. — Revue synthétique des agents employés et résultats 44

1° Agent physique : Température 44

2° Agents chimiques :

a) Acide phénique 45
b) Créosote 46
c) Acide borique 47
d) Chlorure mercurique 48
e) Iodure mercurique 49
f) Thymol 50
g) Iode 51
h) Hydrogène sulfuré 52
i) Hélénine 54

CHAP. V. — Valeur toxique des agents employés sur le bacille de la tuberculose. Remarques générales 57

CHAP. VI. — Pièces justificatives 62

Conclusions 84

Index bibliographique 87

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque!